

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges H A B I B

né le 19 Octobre 1921 à Paris (16ème)

Interne des Hôpitaux de Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le 9 Juin 1951

ETUDES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES

UR LE PRINCIPE MELANOPHORO-DILATATEUR URINAIRE

FORME PROBABLE D'ELIMINATION URINAIRE

DE L'HORMONE MELANOTROPE HYPOPHYSIAIRE.

---

Président : M. H. GOUGEROT, Professeur.

---

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

---



# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

## PROFESSEURS

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.  
Membre de l'Institut  
ASSESEUR. . . . . Jean VERNE.

## I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                                                                 |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Anatomie. . . . .                                                                               | DELMAS (A.)                |
| Anatomie pathologique . . . . .                                                                 | DELARUE (J.)               |
| Anesthésiologie. . . . .                                                                        | BAUMANN (J.)               |
| Biochimie médicale. . . . .                                                                     | JAYLE (M. F.)              |
| » » (Prof: à titre personnel) . . . . .                                                         | ETTORI (J.)                |
| » » (Prof: à titre personnel) . . . . .                                                         | SCHAPIRA (G.)              |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports . . . . .                               | CHAILLEY-BERT (P.)         |
| Biologie médicale. . . . .                                                                      | FAUVERT (R.)               |
| » » (Prof: à titre personnel) . . . . .                                                         | BOURLIERE (F.)             |
| Cancérologie médicale et sociale . . . . .                                                      | BERNARD (J.)               |
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) . . . . .                                         | REDON (H.)                 |
| Clinique cardiologique (Broussais) . . . . .                                                    | MOUQUIN (M.)               |
|                                                                                                 | SICARD (A.)                |
|                                                                                                 | N.                         |
|                                                                                                 | PATEL (J.)                 |
| Cliniques chirurgicales . . . . .                                                               | CORDIER (G.)               |
|                                                                                                 | GOSSET (J.)                |
|                                                                                                 | MOULONGUET (P.)            |
|                                                                                                 | LORTAT-JACOB (J.-L.)       |
|                                                                                                 | FEVRE (M.)                 |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) . . . . .                     | MERLE D'AUBIGNÉ (R.)       |
| Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) . . . . .                            | GAUDART-D'ALLAINES (F. de) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . . . . .                                   | MATHEY (J.)                |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) . . . . .                                     | DECOURT (J.)               |
| Clinique endocrinologique (Pitié) . . . . .                                                     | LAMY (M.)                  |
| Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades) . . . . .                                      | FUNK-BRENTANO (P.)         |
| Clinique gynécologique (Broca) . . . . .                                                        | DEGOS (R.)                 |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis) . . . . .                            | CATHALA (J.)               |
| Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) . . . . .                                   | MOLLARET (P.)              |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) . . . . .                                   | DELAY (J.)                 |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) . . . . .                           | HAMBURGER (J.)             |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) . . . . .                                           | MARCHAL (G.)               |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) . . . . .                                             | N.                         |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) . . . . .                                | LENÈGRE (J.)               |
|                                                                                                 | SOULIÉ (P.)                |
|                                                                                                 | JUSTIN-BESANÇON (L.)       |
| Cliniques médicales . . . . .                                                                   | BROUET (G.)                |
|                                                                                                 | BARIÉTY (M.)               |
|                                                                                                 | DREYFUS (G.)               |
|                                                                                                 | KOURILSKY (R.)             |
| Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) . . . . .                 | DEBRAY (G.)                |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) . . . . .                                           | GENNES (L. de)             |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) . . . . . | DEROT (M.)                 |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . .                                                   | DAVID (M.)                 |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) . . . . .                                                   | GARCIN (R.)                |
| Cliniques obstétricales . . . . .                                                               | LACOMME (M.)               |
|                                                                                                 | MERGER (R.)                |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . . . . .                                   | VARANGOT (J.)              |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) . . . . .                                                 | RENARD (G.)                |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . . . . .                                      | AUBRY (M.)                 |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul) . . . . .                         | LELONG (M.)                |
| Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades) . . . . .                                       | MARIE (J.)                 |
| Clinique de pneumo-ptysiologie (Laënnec) . . . . .                                              | BERNARD (E.)               |
| Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière) . . . . .                                        | MICHAUX (L.)               |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . . . . .                                 | COSTE (F.)                 |
| Clinique stomatologique (Pitié) . . . . .                                                       | DECHAUME (M.)              |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . . . .                                       | N.                         |
| Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine) . . . . .                                          | LEMAIRE (A.)               |
| Clinique urologique (Cochin) . . . . .                                                          | N.                         |
| Embryologie. . . . .                                                                            | GIROUD (A.)                |
| » » (Prof: à titre personnel) . . . . .                                                         | TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)    |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) . . . . .                             | SÈZE (S. de)               |
| Histologie. . . . .                                                                             | VERNE (J.)                 |

iène et clinique de la première enfance (Trousseau) . . . . .  
 iène et médecine préventive . . . . .  
 » » (Prof<sup>r</sup> à titre personnel) . . . . .  
 ecine du Travail . . . . .  
 ecine légale . . . . .  
 robologie (Bactériologie et virologie) . . . . .  
 astiologie . . . . .  
 » (Prof<sup>r</sup> à titre personnel) . . . . .  
 rologie chirurgicale . . . . .  
 » » (Prof<sup>r</sup> à titre personnel) . . . . .  
 rologie exotique . . . . .  
 rologie expérimentale et comparée . . . . .  
 rologie médicale . . . . .  
 rologie respiratoire . . . . .  
 rologie et thérapeutique générales . . . . .  
 rmacologie . . . . .  
 » (Prof<sup>r</sup> à titre personnel) . . . . .  
 siologie . . . . .  
 » (Prof<sup>r</sup> à titre personnel) . . . . .  
 » » » . . . . .  
 siologie et pathologie obstétricale . . . . .  
 sique médicale . . . . .  
 » » (Prof<sup>r</sup> à titre personnel) . . . . .  
 siologie médicale . . . . .  
 hnique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . . . . .  
 rapeutique . . . . .

MM.  
 TURPIN (R.)  
 JOANNON (P.)  
 DEPARIS (M.)  
 DESOILLE (H.)  
 PIÉDELIÈVRE (R.)  
 FASQUELLE (R.)  
 GALLIARD (H.)  
 BRUMPT (L. G.)  
 COUVELAIRE (R.)  
 LAURENCE (G.)  
 LAVIER (G.)  
 MERKLEN (F.-P.)  
 MILLIEZ (P.)  
 TURIAF (F.)  
 BOUDIN (G.)  
 CHEYMOL (J.)  
 LÉVY (Mlle J.)  
 BINET (L.)  
 BARGETON (D.)  
 PARROT (J.)  
 LEPAGE (F.)  
 DOGNON (A.)  
 DJOURNO (A.)  
 DESGREZ (H.)  
 LÉGER (L.)  
 CONTE (M.)

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.  
 itomie. . . . . { CABROL (G.)  
 COUINAUD (G.)  
 OLIVIER (G.)  
 GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)  
 pr. s. ch.  
 BUSSER (F.)  
 itomie pathologique . . . { GOUYGOU (Ch.)  
 ORCEL (L.)  
 PAILLAS (J.)  
 sthésiologie. . . . . VOUREH (G.)  
 tériologie. . . . . { BARBIER (P.)  
 CHRISTOL (D.)  
 TOURNIER (P.)  
 himie médicale. . . . . { DESGREZ (P.), pr. s. ch.  
 POLANSKI (J.), m. conf.  
 gie appliquée à l'Education  
 ysique et aux Sports . . . PLAS (F.)  
 cinologie. . . . . { DENOIX (P.)  
 MATHE (G.)  
 mato-Syphiligraphie. . . DUPERRAT (B.)  
 tro-Radiologie . . . . . LEDOUX-LEBARD (G.)  
 natologie . . . . . { BILSKI-PASQUIER (G.)  
 DAUSSET (J.)  
 rologie. . . . . { COUJARD (R.) pr. s. ch.  
 MAROIS (M.)  
 RACADOT (J.)  
 rologie . . . . . CORNET (A.)  
 iène. . . . . { BOYER (J.), pr. s. ch.  
 CORRE-HURST (M<sup>me</sup> L.)  
 adies infectieuses . . . { BASTIN (R.)  
 DUPONT (V.)  
 ecine légale. . . . . { DEROBERT (L.), pr. s. ch.  
 HADENGUE (A.)  
 FOURNIER (E.)  
 GUENIOT (M.)  
 ecine du travail. . . . . ALBAHARY (G.)  
 ologie. . . . . LHERMITTE (F.)  
 GRANJON (A.)  
 HERVET (E.)  
 LE LORIER (G.)  
 étrique . . . . . { MORIN (P.)  
 MUSSET (R.)  
 ROBEY (M.)  
 THOYER-ROZAT (J.)

MM.  
 Optalmologie. . . . . { BRÉGEAT (P.)  
 SARAUX (H.)  
 Orthopédie. . . . . { JUDET (R.)  
 RAMADIER (J.)  
 Oto-rhino-Laryngologie . . DEBAIN (J.)  
 Parasitologie. . . . . CHABAUD (A.)  
 BARGAT (J.)  
 BINET (J.-P.)  
 GAUCHOIX (J.)  
 CHATELIN (G.-L.)  
 DUBOST (Ch.)  
 DUBOST (Cl.)  
 FAUREL (J.)  
 FLABEAU (F.)  
 GERMAIN (A.)  
 LOYQUE (J.)  
 MERCADIER  
 PERROTIN (J.)  
 ROBERT (H.)  
 THOMERET (G.)  
 Pathologie chirurgicale . . SCHNEIDER (J.)  
 Pathologie exotique . . . . CROSNIER (J.)  
 HARTMANN (L.)  
 LœPER (J.)  
 MAURICE (J.)  
 RICHET (G.)  
 Pathologie expérimentale . AUSSANNAIRE (M)  
 BOUR (H.)  
 BOUVIER (J.)  
 BOUVRAIN (Y.)  
 BRICAIRE (H.)  
 BRISSAUD (H.)  
 BROCARD (H.)  
 BUGÉ (A.)  
 CASTAIGNE (P.), m. conf.  
 CATINAT (J.)  
 CONTAMIN (F.)  
 COURY (G.)  
 FREZAL (J.)  
 HOUSSET (E.)  
 LAROCHE (M.)  
 LESOBRE (R.)  
 MAGREZ (G.)  
 NICK (J.)  
 PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch.  
 ROYER (P.)  
 WOLFROMM (R.)

|                              |                         |                               |                                        |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|
|                              | MM.                     |                               | MM.                                    |
| Pédiatrie-Puériculture . . . | { JOSEPH (R.)           | Pneumo phthisiologie . . .    | KREIS (B.)                             |
|                              | MANDE (R.)              | Psychiatrie . . . . .         | PICHOT (P.)                            |
|                              | MOZZICORACCI (P.)       | Psychiatrie infantile . . . . | DUCHÉ (D.)                             |
|                              | POLONOVSKI (G.)         | Rhumatologie . . . . .        | DELBARRE (F.)                          |
|                              | ROSSIER (A.)            |                               |                                        |
| Pharmacologie . . . . .      | { BOISSIER (J.)         | Stomatologie . . . . .        | { CERNÉA (P.)                          |
|                              | LECHAT (P.)             |                               | CHAPUT (M <sup>me</sup> A.), m.c. agr. |
| Physiologie . . . . .        | { DEJOURS (P.)          | Thérapeutique . . . . .       | { GRELLET (M.)                         |
|                              | GOUGEROT (L.), m. conf. |                               | CHASSAGNE (P.)                         |
| Physique médicale . . . . .  | { pr. s. ch.            | Urologie . . . . .            | { LAMOTTE (M.)                         |
|                              | KELLERSHOHN             |                               | QUENU (L.)                             |

### III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

|                             |                         |                                                     |                  |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|
|                             | MM.                     |                                                     | MM.              |
| Anatomie . . . . .          | DEBEYRE                 | Clinique obstétricale . . .                         | { GRASSET (J.)   |
|                             |                         |                                                     | MAYER (M.)       |
|                             |                         |                                                     | RAVINA (J.)      |
| Clinique chirurgicale . . . | { ABULKER (P.)          | Clinique ophtalmologique .                          | { DESVIGNES (P.) |
|                             | ABELINE (A), pr. s. ch. |                                                     | OFFRET (G.)      |
|                             | HUGUIER (J.)            | Clinique oto-rhino-laryngo-<br>logique . . . . .    | MADURO (R.)      |
|                             | OLIVIER (G.)            |                                                     |                  |
|                             | PADOVANI (P.)           | Clinique pédiatrique et pué-<br>riculture . . . . . | LAPLANE (R.)     |
|                             | POILLEUX (F.)           |                                                     |                  |
|                             | ROUX (M.)               | Clinique psychiatrique. . .                         | BARUK (H.)       |
|                             | VERNE (J.-M.)           | Clinique urologique . . .                           | KUSS (R.)        |
| Clinique médicale. . . . .  | { DOMART (A.)           | Médecine légale . . . . .                           | GAULTIER         |
|                             | PERRAULT (M.)           |                                                     |                  |
|                             | RAMBERT (P.)            |                                                     |                  |
|                             | THIEFFRY (S.)           |                                                     |                  |

### IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

|                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Bactériologie . . . . .           | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch. |
| Pathologie chirurgicale . . . . . | RUDLER (J.) Pr. s. ch.   |

|                                                           |                  |
|-----------------------------------------------------------|------------------|
| V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE | { BOLTANSKI (E.) |
|                                                           | LAUNAY (G.)      |

|                                        |                                                                                              |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Secrétaire général de la Faculté . . . | M. LENA (J.)                                                                                 |
| Secrétaires . . . . .                  | M <sup>me</sup> BEURLAND (H.), M <sup>lle</sup> CHAINTREUIL (G.), M <sup>me</sup> ROCHE (L.) |
| Conservateur en Chef . . . . .         | M. le Docteur HAHN (A.)                                                                      |
| Conservateur . . . . .                 | M <sup>lle</sup> DUMAITRE (P.)                                                               |
| Bibliothécaires . . . . .              | { Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),                                                             |
|                                        | Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)                                             |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

A ma Mère

A ma Femme

A mes beaux-parents

A la mémoire de Jacques SOLOMON



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A Monsieur le Professeur Henri GOUGEROT

Commandeur de la Légion d'Honneur  
Professeur de Clinique des maladies  
cutanées et syphilitiques ;  
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis  
Membre de l'Académie de Médecine.

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter  
la présidence de cette Thèse.  
Hommages respectueux.



A Mon Maître le Docteur BOLGERT

Médecin de l'Hôpital Saint Louis

Qui nous a inspiré le sujet de cette Thèse et  
qui nous a fait profiter de son inlassable et  
affectueux dévouement,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de  
notre respectueuse reconnaissance.



A Mon Maître le Professeur H. BENARD

Membre de l'Académie de Médecine  
Professeur de Clinique Médicale  
à la Faculté de Médecine de Paris  
Médecin de l'Hôtel-Dieu.

A Mon Maître le Professeur A. RAMBERT

Médecin des Hôpitaux  
Assistant à la Clinique Médicale  
de l'Hôtel-Dieu.



## A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

### Externat

|                        |             |
|------------------------|-------------|
| Monsieur le Docteur    | DESPLAS     |
| Monsieur le Docteur    | LOEDERICH   |
| Monsieur le Docteur    | WEISSEMBACH |
| Monsieur le Professeur | TROISIER    |
| Monsieur le Docteur    | PERON       |
| Monsieur le Docteur    | RAVINA      |
| Monsieur le Professeur | FIESSINGER  |
| Monsieur le Docteur    | HUBER       |

### Internat

|                        |                 |
|------------------------|-----------------|
| Monsieur le Docteur    | DE GRACIANSKY   |
| Monsieur le Docteur    | CARRIE          |
| Monsieur le Docteur    | WEISSEMBACH     |
| Monsieur le Professeur | GILBERT-DREYFUS |
| Monsieur le Docteur    | BOLGERT         |
| Monsieur le Docteur    | PERON           |
| Monsieur le Professeur | BENARD          |



A Monsieur le Docteur M. CACHIN

Médecin des Hôpitaux.

A Mon camarade de travail

J. DURLACH



## PREMIERE PARTIE

### NOTIONS GENERALES SUR LA PIGMENTATION

#### I - LES MELANINES

##### a/ - Extraction

L'extraction des mélanines à partir de tissus peut se faire par dissolution du pigment dans un alcalin, puis neutralisation et précipitation par du sulfate d'ammonium de l'alcool, ou un excès d'acide.

Mais cette technique chimique est brutale et modifie certainement la structure de la mélanine étudiée.

Une même critique est à opposer à l'extraction diastasique action du suc gastrique sur un tissu la mélanine restant insoluble.

PIETTRE, puis POZZI ont utilisé une méthode moins traumatisante broyage mécanique d'une tumeur mélanique puis simple sédimentation

##### b/ - Synthèse

Gabriel BERTRAND a montré qu'il est facile d'obtenir une méla-

nine synthétique, par action sur la tyrosine de la tyrosinase, ferment contenu dans le suc de la pomme de terre

### c/ Propriétés

La mélanine se présente comme une poudre granuleuse, amorphe de couleur brune ou noire selon les échantillons

Elle est insoluble dans l'eau et dans l'alcool ; elle est soluble dans l'acide sulfurique l'acide nitrique dans les alcalins et dans les solvants des graisses

Propriété importante : La mélanine est réductrice, ce qui l'oppose aux pigments sanguins.

Enfin, au point de vue physique, il faut insister sur le rôle que joue la mélanine dans l'absorption des radiations lumineuses.

### d/ Composition chimique

L'étude chimique des mélanines permet de mettre en évidence dans leur composition la présence de carbone d'oxygène d'azote d'hydrogène de soufre et de fer. Les proportions de chacun de ces constituants varient selon les échantillons étudiés mais approximativement on peut donner le tableau suivant :

|    |        |
|----|--------|
| C  | 53     |
| O  | 27     |
| N  | 10     |
| H  | 5      |
| S  | 5      |
| Fe | traces |

L'étude de la formule développée a été entreprise par PIETTRE Cet auteur par hydrolyse alcaline de la mélanine extraite d'un sarcome de cheval libère de l'ammoniac, des acides aminés (alanine leucine tyrosine) et isole la Mélaïne qui serait le noyau pigmen-  
taire constant des mélanines. Les différences observées entre les diverses mélanines seraient dues aux chaînes chimiques qui s'insèrent sur cette mélaïne

## II - LOCALISATION CUTANEE DE LA MELANINE CHEZ L'HOMME

### a/ - Description de la cellule rameuse

L'étude histologique d'une coupe de peau normale permet de décrire, de la profondeur à la surface la basale ou assise germinative (stratum germinatum), constitué d'une unique assise de cellules prismatiques, denses, serrées les unes contre les autres, les cellules polyédriques du corps muqueux (stratum filamentosum) les cellules de la couche granuleuse (stratum granulosum) de la couche claire (stratum lucicum) ; de la couche cornée (stratum corneum).

Au sein de la basale, on distingue çà et là des cellules rameuses ou dendritiques ce sont les mélanocytes épidermiques rameux (BLOCH) sur lesquels, il convient d'insister.

Inclus dans la basale, le corps de cette cellule émet de nombreux prolongements qui cheminent entre les cellules du corps muqueux chaque ramification se termine par une extrémité qui se perd en s'étalant sur la face supérieure d'une cellule malpighienne ainsi chaque cellule rameuse est en rapport avec un groupe de cellules malpighiennes

Certains auteurs ont confondu ces cellules rameuses avec des éléments nerveux décrits par LANGERHANS et situés plus superficiellement dans le corps muqueux Aussi le nom de cellules de LANGERHANS qui leur fut donné par erreur, doit être supprimé (DARIER)

### b/ - Origine de la cellule rameuse

Cette origine est des plus discutées

- Origine conjonctive (DEL RIO HORTEGA)

- Eléments du système réticulo-endothélial (MASSON et PAUTRIER)

Transformation de certains éléments épithéliaux de l'assise germinative à la suite de certaines irritations comme par exemple celle succédant à l'exposition au thorium X (PECK et BLENDE).

### c/ - Propriétés de la cellule rameuse

La cellule rameuse est douée d'une propriété remarquable : elle peut changer de forme. Normalement rétractée, sans liaison avec les cellules environnantes on la voit dans certaines conditions émettre des prolongements lui donnant un aspect étoilé

Lorsque le derme contient des substances anormales (graisses pigments ferrugineux) la cellule rameuse s'en charge, s'étale et va distribuer la substance aux cellules du corps muqueux qu'elle tient sous sa dépendance. L'inverse peut également s'observer

C'est dire l'importance du rôle de cette cellule qui, selon MASSON représente un agent récepteur par l'intermédiaire duquel s'effectue le transit entre le derme et l'épiderme, suppléant ainsi à l'absence de relation vasculaire entre ces deux zones cutanées

Pour VILTER, la cellule rameuse est l'élément prédominant de la fonction pigmentaire cutanée chez l'homme, mais il convient cependant de ne pas oublier que si cette cellule est douée d'une plus grande activité fonctionnelle, toutes les cellules de la basale participent aussi à cette fonction

Au terme de cette description le parallélisme entre la cellule rameuse de l'épiderme humain et le mélanocyte de la grenouille ou du cyprin devient manifeste. Les cellules rameuses et mélanocytes ont une même morphologie, un même contenu, les mêmes possibilités d'expansion et de rétraction et enfin, comme nous le verrons, le même contrôle physiologique.

### d. Mélanocynèse

Deux hypothèses s'opposent pour expliquer les déplacements pigmentaires au sein de la cellule rameuse

On peut considérer la morphologie cellulaire comme constante et les grains de pigments animés de mouvements propres. Ils se déplacent du centre vers la périphérie dans la phase d'expansion pour regagner le milieu de la cellule dans la phase de rétraction. Les prolongements cellulaires persistent toujours mais étant alors vides

Il paraît plus logique de considérer un mouvement propre de la cellule qui se rétracte ou étale ses prolongements périphériques entraînant ainsi le pigment.

SPAETH SHEN considèrent que tous les chromatocytes sont capables de mouvements

### III - MELANOGENESE

La mélanogénèse est un phénomène purement chimique comme le démontrent les expériences de MEIROWSKI et surtout celles de LIGNAC un fragment de peau fixé par de l'alcool à 96°, est ensuite conservé pendant un an dans une solution de formaline à 4%. On le soumet alors au rayonnement d'une lampe à ultra-violet, et l'on constate la pigmentation du fragment après 6 heures de latence.

Une irradiation prolongée fait disparaître le pigment.

Les réducteurs s'opposent à la réaction, les oxydants la favorisent. La pigmentation n'apparaît pas quand on a préalablement enlevé l'épiderme du fragment de peau étudié.

Pour expliquer ce phénomène chimique, deux théories ont été avancées celle de BRUNO BLOCH (1926) celle de ROPSHAW (1933)

#### a/ - La théorie de BRUNO BLOCH

Pour B. BLOCH la mélanogénèse est un processus fermentaire. Il y aurait oxydation d'un chromogène incolore sous l'influence d'un ferment cutané puis une polymérisation dont l'aboutissant serait la mélanine. Le chromogène serait la Dihydroxyphénylalanine (encore dénommée Dopa par abréviation). Le ferment serait la Dopa oxydase ou Dopase. Cette Dopase serait analogue à la tyrosinase, diastase de la pomme de terre, qui permet d'obtenir de la mélanine à partir de la tyrosine. Mais la Dopase aurait une action élective sur la Dopa.

Pour NORD WEIDENHAGEN, ABDERHALDEN interviendrait la polyphénol oxydase dont l'élément principal est une cuproprotéide et dont l'action

oxydo réductrice s'exerce aussi bien sur la tyrosine que sur l'adrénaline ou sur la Dopa

Insistant sur le rôle du Cuivre DE GRACIANSKY pense qu'il agit localement comme co ferment des oxydases de la mélanogénèse. Son augmentation dépendrait d'un hyper fonctionnement thyroïdien.

Se basant sur cette théorie BRUNO BLOCH a imaginé une technique la Dopa réaction permettant de distinguer parmi toutes les cellules pigmentées celles qui sont génératrices de pigment (les mélanocytes) et celles qui ne sont que réceptrices de pigment (les mélanophores).

Le principe de la technique est simple. On porte une solution de Dopa à 1% au contact d'une coupe fraîche de peau.

Les cellules renfermant le ferment oxydant se pigmentent. Elles sont dites à Dopa réaction positive. Ce sont les mélanocytes cellules capables d'élaborer la mélanine.

Les cellules ne renfermant pas le ferment oxydant ne se pigmentent pas : elles sont dites à Dopa réaction négative. Ces cellules ne sont pas capables d'élaborer la mélanine, mais elles peuvent cependant en contenir comme le démontre la coloration de Fontana (coloration à l'argent avec virage au chlorure d'or). Cette mélanine, élaborée par les mélanocytes leur a été secondairement transmise grâce au rôle ambocepteur des cellules rameuses.

Ainsi les cellules à Dopa-réaction négative sont simplement des cellules tatouées (PAUTRIER et DISS) ce sont les mélanophores.

Quel que soit l'intérêt pratique de cette réaction la théorie de BRUNO BLOCH soulève de nombreuses critiques. Le chromogène n'a pu être encore mis en évidence dans les cellules cutanées de l'homme on l'a cependant trouvé chez le mammifère (DEL RIO HORTEGA) et dans le revêtement des crustacés (VERNE). On peut même affirmer qu'il n'y a pas de Dopa libre dans le suc cellulaire de la peau humaine car celui-ci placé en milieu alcalin centi normal ne présente aucun brunissement tandis que la Dopa brunit rapidement dans de telles conditions.

Enfin, la Dopase reste aussi dans le domaine des hypothèses elle n'a encore jamais été isolée de la peau humaine.

Dans l'expérience de LIGNAC décrite précédemment la pigmentation apparaît en dehors de toute activité fermentaire car on conçoit mal qu'une oxydase puisse résister au double traitement chimique imposé : alcool à 96°, formaline pendant un an. Cependant in vivo l'oxydase semble bien intervenir puisque LIGNAC constate que l'hyperchromie sous U.V. se produit plus rapidement et plus intensément si le fragment de peau n'a pas été ébouillanté ni fixé

#### b/ - La théorie de ROPSHAW

Pour cet auteur, la formation du pigment est le résultat d'une réaction colorée de floculation : elle résulte de la mise au contact dans le cytoplasme de deux colloïdes de signes contraires : une protamine, électro négative d'origine nucléaire et un sulfhydryle, électro-positif d'origine cytoplasmique.

Cette hypothèse se base sur l'expérience suivante : on mélange dans une série de tubes, une solution à 1% d'une protamine extraite de la peau, selon la technique de KOSSEL ; et une solution au 1/1 000ème de glutathion réduit, le pH étant amené à 7.8

Un cristal de thymol est mis dans quelques tubes pour éviter toute action bactérienne. Après 24 heures, les tubes sont tous opaques. 48 heures après, apparition d'un précipité blanc qui reste constant dans les tubes additionnés de thymol tandis que dans les autres le précipité vire au noir et présente tous les caractères de la mélanine.

L'étude microscopique de ces tubes y révèle la présence de microbes, et l'on est en droit d'attribuer la coloration du précipité à l'action des diastases bactériennes.

Poursuivant l'expérience, on constate trois semaines après un éclaircissement du précipité qui redevient blanc et se stabilise : la réaction est donc réversible.

En considérant que le glutathien réduit en solution aqueuse libère de la cystéine l'expérience a été reprise en remplaçant le glutathien par de la cystéine. Les résultats obtenus sont semblables.

La mélanogénèse débutant par une oxydation on a pensé que la cystéine, en milieu alcalin s'oxyde en cystine : ce serait ce dernier corps qui agirait sur la protamine. Et de fait l'expérience avec la cystine donne les mêmes résultats.

HARRISSON et WARBURG ont montré que la transformation du glutathion en cystéine et celle de la cystéine en cystine, sont catalysées par des traces de fer. Or les nucléo-proteines du noyau cellulaire contiennent du fer, ainsi la protamine issue d'une nucléoprotéine apporte au sulfhydryle le fer nécessaire à l'oxydation catalytique de la cystéine,

Cette théorie a le grand mérite d'expliquer la présence du soufre et du fer dans les mélanines.

D'où le schéma explicatif que nous empruntons à LATARGET un stimulus la lumière le plus souvent, active les diastases nucléaires la nucléase par exemple, qui scindent la nucléoprotéine (chromatine) en protamine et acide nucléique. La protamine traverse par osmose la membrane nucléaire et gagne le cytoplasme. Dans certaines conditions de pH, elle s'y précipite en plastes non colorées. Le fer de cette protamine permet alors l'auto-oxydation catalytique de la cystéine. La cystéine formée réagit sur la protamine et donne naissance aux granulations colorées.

Cette théorie est compatible avec les expériences de LIGNAC. En effet la cystéine et la protamine ne sont pas détruites par la fixation par l'alcool ou par la conservation dans la formaline.

ROPSHAW a montré que les rayons U.V. intéressent un stade antérieur de la mélanogénèse ils activent les diastases nucléaires qui déterminent la scission de la protéine. Mais, ici on peut soulever la même critique que pour la théorie de B. BLOCH il est vraisemblable que les diastases nucléaires invoquées par ROPSHAW, ne résistent pas plus que l'oxydase de B. BLOCH à l'alcool et à la formaline.

### c. - Diffusion du pigment

La mélanine ayant été élaborée au niveau des cellules basales la diffusion se fera par les cellules rameuses. Celles-ci émettent leurs prolongements qui vont s'insinuer entre les cellules du corps muqueux et leur "inoculer" le pigment (JAUSION)

### d. - Dépigmentation

Le processus de dépigmentation s'effectue de trois façons différentes

- 1° - Elimination vers la surface par les cellules épidermiques
- 2° - Elimination en profondeur par l'intermédiaire des cellules rameuses vers les vaisseaux du corps papillaire.
- 3° - Enfin, on peut évoquer un processus chimique : nous avons vu que la réaction de floculation de ROPSHAW était réversible.

## IV - REGULATION PHYSIOLOGIQUE DE LA PIGMENTATION

### a/ - Influence du système nerveux

Le rôle du système nerveux a été démontré par de multiples expériences

POUCHET en 1876, sectionnant des nerfs cutanés d'un turbot constata l'étalement des mélanocytes de la région cutanée correspondante.

Plus tard, LEVIS sectionne le sympathique cervical droit d'un lapin blanc et irradie aux U.V. les deux oreilles. L'oreille droite se pigmente plusieurs heures avant l'autre et perd sa pigmentation une semaine avant. Ceci montre l'importance du rôle de la vasodilatation dans l'accélération du métabolisme pigmentaire.

POLICARD en 1936 constate, après incision au niveau d'une nageoire d'un *Fundulus heteroclitus* que la région énervée s'assombrit et reste pigmentée plusieurs jours.

VILTER à la même époque sectionnant la moelle d'un axolotl au niveau du deuxième nerf spinal détermine un assombrissement global au-dessous de la section cependant que le dessin pigmentaire est conservé au-dessus

Etudiant ensuite la polarisation chromatique dorso-ventrale en rapport avec la polarisation des champs rétinien VILTER obtient une inversion de la pigmentation dorso-ventrale en inversant les globes oculaires par une torsion de  $180^\circ$  autour de l'axe optique. Si l'opération est unilatérale l'inversion pigmentaire est contralatérale.

Le problème de l'innervation des mélanocytes a été très étudié

LANGERHANS a précisé les caractères histologiques du réseau nerveux circulant entre les cellules du corps muqueux et se terminant dans la couche granuleuse.

BALLOWITZ en 1893. insiste sur la riche innervation des cellules pigmentaires

COLLIN en 1936. étudie l'innervation du mélanocyte de *Rana temporaria* en utilisant la coloration d'ERLICH au bleu de méthylène

TUSQUES en 1943. reprend cette étude sur l'Alytes : section d'une nageoire et étude de la nageoire régénérée Un certain nombre de conclusions importantes découlent de ce travail

Ni les mélanocytes ni les xanthocytes ni les capillaires seuls éléments effecteurs d'action sympathique dans le matériel étudié ne reçoivent d'innervation directe.

Toutes les fibres myélinisées issues de l'axe rachidien s'épanouissent dans l'épiderme en bouquets de minces fibres terminées chacune par un bouton Ce sont des fibres sensibles correspondant aux cellules des ganglions spinaux (Protoneurone sensitif)

Les fibres sympathiques amyéliniques en relation avec les cellules sympathiques ganglionnaires cheminent avec les fibres sensibles constituant des nerfs mixtes Ces fibres sympathiques abondent

isolément les nerfs mixtes et se terminent en se continuant par un réseau neurosyncytial intersticiel fermé des groupes de deux ou plusieurs fibres forment avec leur réseau terminal des systèmes autonomes correspondant à la notion de neural de SCHROEDER

Les mélanocytes ne peuvent recevoir l'influence du système nerveux que par l'intermédiaire du réseau terminal seule terminaison du sympathique. L'existence d'une neuro-humeur sécrétée par les énergides du réseau est donc nécessaire

Cette disposition du sympathique terminal mise en évidence dans les nageoires des têtards de batraciens s'observe également dans la nageoire des larves de Tritons vulgaris et également dans la queue des Tritons vulgaris adultes Elle correspond à un mode général d'innervation des mélanocytes.

Dans les nageoires d'Alytes régénérées, un mois après l'amputation, les mélanocytes sont étalés et ne réagissent pas à l'adrénaline L'étude histologique in toto montre que le réseau terminal ne s'est pas encore reconstitué Au contraire, lorsque les mélanocytes réagissent à l'adrénaline, et ne sont plus dilatés, l'examen histologique montre que le réseau terminal s'est reconstitué (3 à 4 mois après l'amputation)

Cette étude confirme l'hypothèse de la transmission chimique de l'influx nerveux et précise les éléments qui semblent sécréter la neuro-humeur les énergides du neuro-syncytium Elle confirme enfin l'influence du système nerveux sur la pigmentation

La nature de la neuro-humeur a été très discutée, elle semble proche de l'adrénaline. En effet l'adrénaline contracte les mélanocytes et cette action se trouve inversée par l'ergotamine (BARBOUR et SPAETH) Or BEAUVALLET et VEIL ont montré que l'excitation électrique du sympathique entraîne une contraction des mélanocytes mais que cette même excitation en présence d'ergotamine, les dilate

#### b/ - Influence hormonale

Le rôle de l'hormone mélanotrope hypophysaire a été mis en évidence par de nombreuses expériences que nous allons brièvement retracer

ADLER en 1914. après ablation de l'ébauche buccale de l'hypophyse de têtard observe entre autres troubles un éclaircissement de la peau

ALLEN et SMITH en 1916 constatent un blanchiment après ablation de l'ébauche hypophysaire de têtard de grenouille

ATWELL en 1919 confirme cette expérience et fait disparaître ce trouble en plaçant le têtard dans un extrait dilué de la partie intermédiaire d'hypophyse de boeuf

ALLEN en 1920 obtient le noircissement d'un têtard hypophysectomisé par une implantation sous-cutanée du lobe intermédiaire.

HOGBEN et WINTON en 1922 puis HOUSSAY et UNGAR en 1924 confirment ces travaux.

KAMM en 1928 dissocie d'action des extraits post-hypophysaires par extraction alcaline ou acide et sépare ainsi

La hypophamine agissant sur la fibre musculaire lisse  
La hypophamine à action hypertensive, antidiurétique et mélanophorodilatatrice.

STEHLE en 1934 dissocie par des méthodes différentes

La postlobine O ocytocique et diurétique  
La postlobine V vasopressine et antidiurétique.

HOGBEN et SLOME suggèrent que l'on peut séparer les actions hypertensive et mélanodilatatrice.

ZONDEK et KROHN peu après arrivent à obtenir cette dissociation et préparent les premiers l'intermédiine

DIETEL sépare l'intermédiine de l'ocytocine et de la vasopressine par l'hydroxyde de Baryum

JOSES absorbe l'hormone mélanotrope par du kaolin. puis la traite par de la soude décinormale. L'extrait est alors neutralisé et concentré dans le vide. Cet extrait se présente comme une poudre blanche soluble dans l'eau, l'alcool, insoluble dans l'éther, l'acétone. L'hormone mélanotrope ainsi préparée résiste aux alcalis à froids. ce

qui l'oppose à l'ocytocine et à la vasopressine. Elle est détruite par les acides à chaud. Détruite par la trypsine, tout comme l'ocytocine et la vasopressine, elle l'est aussi par la pepsine alors que les deux autres lui résistent. Enfin, elle est absorbée par le charbon, la magnésie calcinée, le kaolin.

Cette hormone semblait donc distincte des autres, mais MARION B. SULZBERGER (NEW-YORK) utilisant l'intermédiine de ZONDEK obtint un succès frappant dans le traitement de deux cas de diabète insipide. SULZBERGER conclut au rôle antidiurétique de cette hormone et estime qu'elle est le seul principe hypophysaire à avoir cette action. L'action des extraits de lobe postérieur s'expliquant par diffusion.

On s'est alors demandé si l'intermédiine et le principe antidiurétique n'était pas une seule et même substance.

Pour JORES et SULZBERGER, l'intermédiine de ZONDEK englobe deux substances différentes, l'une agissant sur les érythrocytes, l'autre sur les mélanocytes. À côté d'elles, il existerait dans l'intermédiine un troisième principe, ayant une activité antidiurétique.

HOECHST montra que la pitressine détermine une réduction des urines avec augmentation de l'excrétion du  $\text{ClNa}$ , tandis que l'intermédiine n'a pas d'action sur le  $\text{ClNa}$ . Le mécanisme exact de son action est inconnu.

Si l'individualité de l'hormone mélanotrope est encore discutée, on retrouve les mêmes incertitudes quant au lieu exact de son élaboration.

Chez les batraciens et les poissons, le problème semble résolu : l'hormone mélanotrope est sécrétée par le lobe intermédiaire.

C'est l'idée directrice de ZONDEK et KROHN qui considèrent l'intermédiine comme une hormone spécifique élaborée par le lobe intermédiaire et diffusant secondairement dans le lobe antérieur et dans le lobe postérieur.

Le lobe intermédiaire contient 5 fois plus d'hormone mélanotrope que le lobe postérieur, et 30 fois plus que le lobe antérieur.

Les cultures de lobe intermédiaire sécrètent de l'hormone mélanotrope alors que les cultures de lobe antérieur et postérieur n'en contiennent pas

DIETEL après avoir insisté sur le fait que la répartition de l'hormone mélanotrope dans les 3 lobes ne permet pas de préjuger de son lieu de production, pense cependant qu'elle provient du lobe intermédiaire et qu'elle diffuse dans le lobe postérieur pour y être activée ou transformée par un autre facteur hormonal.

BOYER trouvant dans un lot de grenouilles une grenouille albinos dont la teinte claire restait constante, sacrifie l'animal et découvre une lésion parasitaire kystique (trématodes) ayant détruit électivement le lobe intermédiaire

Chez l'homme, le problème est loin d'être résolu, mais il semble de plus en plus probable que ce soient les cellules basophiles du lobe antérieur qui donnent naissance à l'hormone mélanotrope

COLLIN et FLORENTIN se basant sur le fait que le lobe intermédiaire rudimentaire chez l'homme est surtout composé de cellules chromophobes supposent que ce sont ces cellules du lobe antérieur qui sécrètent l'hormone mélanotrope. Mais physiologiquement, les cellules chromophobes paraissent dépourvues de toute activité importante, ce qui constitue un argument sérieux contre cette théorie

EHRHARD puis ROTH en implantant à des amphibiens des fragments histologiquement analysés de tissu hypophysaire constatent que l'hormone mélanotrope est principalement contenue dans le lobe antérieur et surtout dans les cellules basophiles

JORES et GLOGNER partagent le même avis. Ils dénie toute activité au lobe intermédiaire qui bien visible chez le nouveau-né devient kystique imprécis sans limite anatomique chez l'adulte. Ils constatent par ailleurs que les extraits d'adénomes chromophobes sont sans action ou presque sur les mélanocytes alors que les extraits d'adénomes basophiles sont très actifs

Pour ces auteurs, la teneur maximum de l'hypophyse en hormone mélanotrope est situé dans la partie toute antérieure du lobe antérieur

RICHET, MARANON et RYMER ont critiqué cette conception, en insistant sur le fait que l'hormone mélanotrope apparaît dès les phases initiales du développement embryonnaire (SNYDER) alors qu'à cette période les cellules basophiles ne sont pas encore différenciées. Cependant ces auteurs insistent sur le plan clinique sur la pigmentation fréquente au cours des adénomes basophiles tandis que dans le syndrome de BABINSKI-FROELICH au cours duquel il n'y a pas de basophilie, mais souvent des adénomes chromophobes la peau est très légèrement pigmentée.

De toutes ces discussions une notion semble se dégager : chez l'homme, le lobe antérieur est vraisemblablement le lieu d'origine de l'hormone mélanotrope. On peut même préciser que probablement cette hormone est sécrétée par la cellule basophile.

Le rôle de l'hormone mélanotrope a été étudié par VERNE. Cet auteur a constaté que chez le batracien elle provoque l'expansion du mélanocyte et augmente le métabolisme pigmentaire.

Chez le mammifère, elle déterminerait simplement l'expansion des mélanocytes.

La contraction et la dilatation des cellules pigmentaires sont probablement sous la dépendance des échanges d'eau dans les cellules. L'hormone mélanotrope aurait la propriété de fixer l'eau dans le cytoplasme.

Pour ZONDEK, les nerfs sympathiques et para-sympathiques assureraient à la membrane cellulaire un certain équilibre ionique qui permettrait ou non la pénétration de l'hormone.

Ces notions se trouvent confirmées par BEAUVALLET qui, après expérimentation, pose la conclusion suivante

- tous les poisons qui contractent les mélanocytes (adrénaline, potassium, pilocarpine...) diminuent leur chronaxie et augmentent leur hydrophilie.

- tous les poisons qui ne contractent pas les mélanocytes (calcium, curare, atropine...) augmentent leur chronaxie et diminuent leur hydrophilie.

DIETEL pense en outre que l'hormone mélanotrope possède une action dilatatrice sur les capillaires et par là une action sur la circulation sanguine

#### CONCLUSION

---

Le mélanocyte est soumis à une double régulation physiologique : d'une part influence hormonale : l'hormone mélanotrope qui le dilate ; d'autre part, influence nerveuse : le sympathique qui le contracte. Si ces deux processus sont antagonistes, ils ne sont pas cependant indépendants et de multiples inter-actions les relient.

---

## DEUXIEME PARTIE

### RECHERCHES BIOLOGIQUES DANS LES URINES

#### DE L'HORMONE MELANOTROPE

#### I - LES METHODES

La présence de l'hormone mélanotrope dans une humeur peut être mise en évidence par différentes techniques qui font toutes appel à la dilatation du mélanocyte. Certains auteurs s'adressent à la grenouille, entière ou hypophysectomisée, d'autres utilisent l'écaille isolée du cyprin.

##### a/ - Recherches sur la grenouille

C'est à COLLIN et DROUET que l'on doit le protocole d'expérimentation le plus précis.

Injection de 3 cc. d'urine du matin dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille (*Rana temporaria* ou *rana esculenta*) la grenouille ayant été préalablement isolée pendant une heure dans un large bocal en verre contenant un peu d'eau propre, reposant sur un fond clair, en pleine lumière, mais à l'écart du soleil. Des grenouilles non injectées, servent de témoins.

La lecture se fait en moyenne deux heures après.

Les auteurs considèrent qu'il y a proportionnalité entre la rapidité et l'intensité du noircissement et la concentration urinaire du principe.

L'expérience doit être faite quinze jours de suite, car l'élimination de l'hormone peut se faire par décharges successives

Perfectionnant cette technique, Mme BATAILLE s'efforce de réaliser un dosage, en injectant des dilutions progressives d'urine à une série de grenouilles préalablement testées par des injections d'extraits post-hypophysaires.

Mais, il nous semble prématuré de vouloir parler de dosage à propos d'une substance encore si mal connue, et, après contrôle, nous avons préféré rester dans le domaine du qualitatif, en utilisant la technique initiale de COLLIN et DROUET.

SERVANTIE (Bordeaux) a élevé de nombreuses critiques, non pas sur le principe de la recherche, mais sur la technique de COLLIN et DROUET : la présence de l'hypophyse perturbe considérablement les résultats. En effet : si la régulation des mélanocytes est soumise à un contrôle organique interne, elle dépend aussi d'un nombre considérable d'influences externes. L'hypophyse et la peau réagissent avec trop de susceptibilités à des stimuli nerveux ou réflexes d'origine visuelle, olfactive ou sexuelle, le système nerveux est, d'autre part, lié à de trop nombreuses influences d'ordre chimique pour que l'on puisse considérer le test de COLLIN et DROUET comme spécifique. Aussi SERVANTIE préconise une technique différente basée sur l'hypophysectomie : cette hypophysectomie, par la disparition des réflexes contrôlant la pigmentation, et éliminant l'action d'un grand nombre de substances, donne un point de départ logique au test de COLLIN et DROUET.

BONNAL, dans une thèse inspirée par SERVANTIE, précise la technique de l'hypophysectomie

L'anesthésie est réalisée grâce à une cloche de verre sous laquelle on place la grenouille avec un coton imbibé de 5cc d'éther, pendant dix minutes.

La grenouille est alors fixée en décubitus dorsal par 5 caoutchoucs, sur un liège, la bouche étant ouverte à fond

On pratique une incision médiane de la muqueuse pharyngienne perpendiculairement à la ligne joignant les orifices des deux trompes d'Eustache

L'os para-basal est alors sectionné et enlevé. la loupe bino-  
culaire permet de voir et d'enlever l'hypophyse. Sutures habituelles.  
Survie de plusieurs semaines.

La teinte des grenouilles ainsi traitées reste constamment claire  
quelles que soient les excitations lumineuses. L'examen microscopique  
des mélanocytes de la membrane interdigitale des pattes postérieures  
les montre rétractées : stade I de l'échelle de HOGBEN et SLOME, sur  
laquelle nous reviendrons.

Cette méthode soulève cependant une importante critique. BONNAL,  
après STUTINSKY et STADERINI insiste sur le fait que l'on ne peut  
faire d'hypophysectomie totale car l'ablation des lobes latéraux  
lèse toujours l'infundibulum. L'hypophysectomie partielle ne peut  
porter que sur le lobe principal et avec réserve sur le lobe inter-  
médiaire.

Or GENTES, puis STUTINSKY ont montré qu'entre le lobe intermé-  
diaire et le lobe nerveux, il y a rapport de contact, avec possibili-  
té de passage de la colloïde du lobe intermédiaire dans le lobe  
nerveux et inversement terminaison de fibres nerveuses au contact du  
lobe intermédiaire

La technique consistant à forer la tête de la grenouille, après  
repérage anatomique de l'hypophyse au moyen d'une fraise de dentiste  
puis d'aspirer l'hypophyse avec une trompe à eau est une méthode  
plus simple, mais elle est aveugle et traumatisante.

Le Pr. DROUET, dans une lettre adressée au Dr BOLGERT, et que  
notre Maître a bien voulu nous communiquer, insiste sur l'intérêt  
doctrinal de l'hypophysectomie. Mais, les difficultés techniques de  
cette ablation, la possibilité de libération d'hormone au cours de

celle-ci, jointe à son caractère incomplet, et à la possibilité de lésions associées de la substance nerveuse avoisinante, rendent discutable l'interprétation des résultats

Il a appliqué une méthode plus radicale : section de la tête de la grenouille en forme de V, entre les yeux, puis cautérisation au scalpel chauffé de la tranche de section. Ainsi l'hypophyse et le cerveau sont complètement exclus. L'animal présente une survie de plusieurs heures

L'injection d'urine se fera dans la cavité abdominale.

Comparant les résultats obtenus sur grenouilles totales, et sur grenouilles décérébrées, DROUET affirme qu'il ne lui a pas semblé observer des résultats sensiblement différents

Pour nous, après de nombreux tâtonnements, nous sommes arrivés à la même position que le Pr. DROUET. Nous avons utilisé essentiellement la méthode sur grenouille totale, réservant à l'étude des cas douteux l'injection à la grenouille décérébrée.

#### b/ - Recherche sur l'écaille isolée

L'écaille isolée, surtout étudiée par Catherine VEIL, est un réactif biologique de grande valeur, éliminant l'influence du système nerveux et des glandes à sécrétion interne

L'animal de choix est le cyprin bronzé (*carassius vulgaris* Nilss). On peut utiliser aussi la petite carpe, mais elle a peu d'écailles ; ou le gardon, mais il meurt rapidement

Melle. LUXEMBOURG dans une thèse inspirée par le Pr. BINET a précisé les conditions techniques de la recherche de l'hormone mélanotrope par cette méthode

Le témoin négatif est obtenu en plaçant quelques écailles dans du sérum salé à 3,5/1.000. L'urine à expérimenter ne doit pas être utilisée pure, car elle est trop toxique pour les écailles. Il convient donc de lui faire subir au préalable une extraction dont voici le protocole

500 cc. d'urine sont traitées par 500 cc. d'acétone. Après 24 heures

de repos élimination du liquide surnageant par décantation centrifugation puis aspiration à la pipette. Le précipité est alors lavé avec de l'acétone dilué de moitié dans de l'eau distillée. Nouvelle élimination du liquide surnageant. Deuxième lavage avec de l'alcool à 70°. Filtration et évaporation de l'extrait sous cloche à vide. On obtient ainsi une poudre blanche fine et amorphe.

Cette poudre est reprise avec 10 cc. de sérum salé à 3 5/1 000. C'est cette solution qui est étudiée.

La réaction sera positive si la dilatation s'observe dans un délai de 2 à 3 minutes. Elle est douteuse si cette dilatation se produit en 10 minutes.

Cette technique est simple, mais elle nécessite l'emploi de grandes quantités d'acétone et d'alcool ce qui est une gêne sérieuse pour sa réalisation actuelle.

La nécessité nous a obligés à essayer une technique encore plus simple, qui consiste à mettre les écailles dans l'urine entière, ou dans des dilutions progressives de cette urine sans procéder à aucune extraction.

D'ailleurs, toute idée d'extraction nous paraît discutable dans l'état actuel de nos connaissances, car si nous n'avons guère de notions précises sur l'individualité ou sur le lieu de formation de cette hormone, nous en avons encore moins sur sa structure et ses affinités chimiques ainsi que sur les conditions de son élimination urinaire.

Quoiqu'il en soit, cette technique simplifiée, appliquée à la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines de femmes enceintes nous a donné les mêmes résultats statistiques que ceux obtenus et publiés par Mlle LUXEMBOURG dans sa thèse.

Par cette méthode, la lecture est plus tardive, elle se fait une heure après.

En conclusion, 3 méthodes s'offrent pour la recherche de l'hormone mélanotrope.

- 1 - Sur la grenouille entière (COLLIN et DROUET)
- 2 - Sur la grenouille hypophysectomisée (SERVANTIE)
- 3 - Sur l'écaille isolée du cyprin bronzé (VEIL, LUXEMBOURG)

#### c. - Lecture des résultats

L'appréciation de la dilatation des mélanocytes, étudiée au niveau de la membrane inter digitale de la patte postérieure de grenouille ou sur l'écaille de cyprin, se fera grâce à l'échelle de HOGBEN et SLOME. Ces auteurs distinguent 5 stades

Stade 1 : le mélanocyte est complètement rétracté, véritablement ponctiforme.

Stade 2 : le mélanocyte n'est plus uniformément arrondi

Stade 3 : les prolongements sont plus marqués, larges et courts.

Stade 4 : les prolongements sont nombreux et étirés.

Stade 5 : les filaments très fins réalisent une arborescence en étoile, très étendue.

Il est très fréquent, pour une même expérience, de trouver des mélanocytes à des stades différents ; d'où la notion de l'index mélanophorique introduite par SERVANTIE et ses collaborateurs et dont voici le principe appliqué à un exemple

Numération des mélanocytes rapportée à 100

- mélanocytes au stade 1 =  $35 \times 1 = 35$

- mélanocytes au stade 2 =  $23 \times 2 = 46$

    mélanocytes au stade 3 =  $42 \times 3 = 126$

- mélanocytes au stade 4 = 0

- mélanocytes au stade 5 = 0

|     |     |
|-----|-----|
| 100 | 207 |
|-----|-----|

Dans l'exemple détaillé dans la page précédente, l'index mélanophorique est de 2,07

#### d/ - Discussion des résultats

Quelle que soit la technique employée, la constatation d'une dilatation des mélanocytes ne fait que traduire la présence dans

l urine étudiée d'un principe mélanophorodilatateur Il n existe actuellement aucune preuve de l identité entre ce principe mélanophoro dilatateur et l hormone mélanotrope hypophysaire. Il en est d'ailleurs ainsi de tous les tests biologiques.

Ce problème est pour le moment impossible à résoudre et s'il existe une grande probabilité pour qu'il s'agisse du même principe aucune démonstration formelle ne peut en être donnée.

Néanmoins comme nous le verrons plus loin, on peut fortement soupçonner une participation hypophysaire dans les cas cliniques où les réactions se sont montrées positives.

Ainsi les juxtapositions de manifestations cliniques d'hyperpituitarisme et de réactions urinaires positives sont actuellement les seuls éléments permettant de penser à une identité probable entre les deux substances.

## II - LA SPECIFICITE

### a/ - Erythrophore et mélanophoro-dilatation

ZONDEK et KROHN en 1932 abandonnent le test de dilatation des mélanocytes de grenouille pour utiliser la dilatation des érythrophores du vairon (*phoxinus phoxinus*) considérant cette seule action comme spécifique de l'interméline.

Mais pour JORES & LENSSEN cette réaction érythrophorique serait sous la dépendance du prolactin.

ABOLIN & GIERBERG montrent la différence d'action de l'adrénaline sur les mélanocytes et sur les érythrophores et GIERBERG oppose

la mélanodilatation qui présente une double régulation hormonale et nerveuse ;

l'érythro-dilatation qui n'a qu'une simple régulation hypophysaire.

COLLIN & DROUET reprenant l'étude sur le vairon, insistent eux aussi sur la dissociation entre mélanocytes et érythrophores.

Enfin STUTINSKY confirme que l'hormone mélanotrope n'a aucune action sur les érythrophores du vairon femelle il en a une certaine sur ceux du vairon male. Mais cette réaction se produit avec toute une série d'extraits endocriniens et il conclut en considérant que l'érythrophoro-dilatation ne peut servir de test de l'hormone mélanotrope.

#### b/ Critique de la mélanodilatation

JORES pense que cette réaction est suffisamment spécifique et expérimentalement acceptable.

EHRHARDT l'a vérifiée avec 1500 substances chimiques obtenant toujours une réponse négative, ce qui plaide en faveur de sa spécificité.

Par contre STUTINSKY reprenant l'expérimentation sur la grenouille montre qu'une injection de 1cc d'extraits CHOAY placentaires thyroïdiens orchitiques ovariens myocardiques et même du sérum sanguin donnent une réaction positive.

Pour DIETEL la présence de l'hormone mélanotrope dans le sérum serait normale. Son élimination urinaire pourrait n'être due qu'à un simple trouble de la perméabilité rénale en dehors de toutes perturbations hypophysaires.

COLLIN et DROUET ont réfuté les expériences de STUTINSKY en montrant que la réaction est beaucoup plus fortement positive avec la post-hypophyse qu'avec ces extraits. Par ailleurs, les glandes où ce principe a été retrouvé sont en liaison hormonale avec l'hypophyse ce qui pourrait expliquer l'accumulation d'hormone mélanotrope à leur niveau.

Reprenant cette expérimentation nous avons étudié l'action de divers extraits glandulaires du commerce sur les mélanocytes des écailles du cyprin.

Les résultats ont été groupés en trois tableaux.

Premier tableau - Hormones non hypophysaires

|                                                 |                      |     |
|-------------------------------------------------|----------------------|-----|
| - Desoxycorticostérone                          | Index mélanophorique | 3 6 |
| - Thyroxine                                     |                      | 2 2 |
| - Testostérone                                  |                      | 3 1 |
| - Folliculine                                   |                      | 2 3 |
| - Lutéine                                       |                      | 1.8 |
| - Adrénaline Solt. 1/1000 - contraction absolue |                      | 1   |

L adrénaline mise à part, ces extraits ont été utilisés purs sans aucune dilution préalable, et il est bien évident qu'on ne les rencontre jamais dans l'organisme à de telles concentrations. C'est dire que leur influence physiologique sur la mélanodilatation est pratiquement nulle.

Deuxième tableau - Hormones intermedio post-hypophysaires

Nous avons essayé de préciser l'activité des divers produits intermedio post hypophysaires du commerce vis à vis des mélanocytes en les étudiant par dilution successive (solutions aqueuses à 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/10).

En voici la liste par activité décroissante

- 1 - Extrait post hypophysaire total (Choay)
- 2 - Extrait post hypophysaire total (Byla) (Pituilobine)
- 3 - Leïormone (Byla) (hormone antipolyurique)
- 4 - Intermédine (Choay)
- 5 - Ocytormone (Byla)
- 6 - Neurormone (Byla) (lobe intermédiaire)
- 7 - Enfin, la "Pitressin" (Parke, Davis et Co) extrait post-hypophysaire à action strictement vaso-pressive et anti-diurétique ne détermine pratiquement aucune dilatation des mélanocytes.

Troisième tableau - Hormones anté-hypophysaires

Procédant de la même façon nous avons établi la liste suivante toujours par activité décroissante.

- 1 Thyrorrmone (Byla)
- 2 A.C.T.H. (Armour)
- 3 Somatormone (Byla)
- 4 Les gonadotrophines sérique et chorionique (Endopancrine) n ont pratiquement aucune action sur les mélanocytes

Insistons sur la thyroestimuline et la corticostimuline dont l action nous parait remarquable : à la dilution du 1/200 on obtient des résultats encore positifs (1).

c/ Influence de certains produits chimiques non hormonaux

Le chloroforme, l'éther, le nitrite d amyle, la strychnine déterminent une expansion des mélanocytes sur la grenouille totale ou hypophysectomisée.

Le pentaméthylénététrazol (cardiazol) l'oxyphényl-isopropyl-méthylamine (véritol) déterminent une expansion des mélanocytes si la grenouille est claire, et une contraction si la grenouille est sombre. Ces réactions se produisent aussi bien sur la grenouille totale que sur la grenouille hypophysectomisée

L adrénaline donne une contraction des mélanocytes mais cette action se trouve inversée par la présence de yohimbine ou d'ergotamine (grenouille totale ou hypophysectomisée)

Il existe d'autres substances qui ont pour trait commun de n'agir qu'en présence de l hypophyse, ce sont : les barbituriques l acétylcholine le chloralose la nicotine le F. 933 (piperidine méthyle 3 benzo dioxane) le F 883 (diéthylamino méthyle 3 benzo dioxane).

T C.R. SHEN qui, en 1938 a étudié ces produits, conclut en pensant qu'ils agissent par leur action centrale stimulante de la sécrétion ou de l'excrétion de l'hormone mélanotrope.

---

(1) - Nous tenons à remercier le Laboratoire Byla et le Laboratoire Choay ainsi que le Laboratoire de l Endopancrine qui nous ont considérablement facilité ce travail en nous fournissant les produits pharmaceutiques nécessaires.

#### d/ - Influence de la lumière

Cette influence a été étudiée par KOLLE et RODEWALD (1933) par FLORENTIN et STUTINSKY par STUTINSKY dans sa thèse en 1939 leurs expériences peuvent ainsi se résumer

- Une grenouille sombre sur fond clair palit.  
Une grenouille claire sur fond noir brunit.  
Une grenouille moyennement colorée, exposée à la lumière, se pigmente légèrement et l'étude histologique de son hypophyse montre une diminution des cellules éosinophiles, avec augmentation des cellules chromophobes à tendance basophile.
- Une grenouille mise dans l'obscurité s'éclaircit et l'étude histologique de son hypophyse montre une disparition des cellules chromophobes avec apparition d'une chromophilie à prédominance d'éosinophilie.  
Si à une grenouille exposée à la lumière, les yeux obturés par un cache, on enlève l'hypophyse et si on l'injecte à une autre grenouille, on n'obtient pas de noircissement.
- En répétant la même expérience, après énucléation des globes oculaires, mais sans masquer les cavités orbitaires on détermine un noircissement. C'est donc par le nerf optique que se fait la conduction de l'action de la lumière vers l'hypophyse.

Rappelons à ce sujet les travaux de J. BENOIT sur le rôle semblable joué par la lumière quant à l'action gonadotrope hypophysaire action de la lumière sur le développement du testicule de canard.

#### e/ - Autres influences

Le pH urinaire a été étudié par COLLIN et DROUET et d'après ces auteurs ses variations n'auraient aucune influence sur les mélanocytes.

Quant à la toxicité propre de l'urine, elle ne semble jouer aucun rôle. L'étude systématique de la réaction avec des urines de sujets normaux et de malades présentant divers états pathologiques donne des résultats constamment négatifs.

Nous voulons insister sur la concordance des différents auteurs concernant le très grand nombre de résultats négatifs observés au cours de différentes affections.

COLLIN et DROUET ont obtenu des résultats négatifs chez des malades présentant diabète, tuberculose, artérite, néphrite, oedème, maladie d'Addison.

BENTEJAC a trouvé des réactions négatives au cours d'un diabète insipide, d'un nanisme, d'un syndrome adiposo-génital.

BONNAL étudiant 10 malades chirurgicaux, les a tous trouvés négatifs.

Reprenant cette étude nous avons obtenu des résultats constamment négatifs chez 47 sujets sains ou pathologiques.

Cette étude se répartit comme suit

|                                                                                                                                                             |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Hommes adultes sains.....                                                                                                                                   | 5 cas  |
| Femmes adultes saines, en dehors des règles.....                                                                                                            | 5 cas  |
| Enfant de 18 mois, fille, bien portante.....                                                                                                                | 1 cas  |
| Diabète simple, non acidotique.....                                                                                                                         | 3 cas  |
| Diabète avec artérite du membre inférieur droit, avec gangrène et poussée d'acidose nécessitant l'amputation.....                                           | 1 cas  |
| Tuberculoses pulmonaires, ulcéro-caséeuse, ou fibreuse avec ou sans pneumothorax.....                                                                       | 10 cas |
| Septicémie post-abortum avec abcès du poumon (lobe supérieur gauche).....                                                                                   | 1 cas  |
| Cholécystites aiguës et subaiguës.....                                                                                                                      | 3 cas  |
| Cardiaques (aortite syphilitique, mitraux, compensés ou décompensés).....                                                                                   | 8 cas  |
| Gastrites éthyliques sans signes cliniques ou biologiques d'atteinte hépatique.....                                                                         | 2 cas  |
| Kyste de l'ovaire.....                                                                                                                                      | 1 cas  |
| Maladie de Hodgkin.....                                                                                                                                     | 1 cas  |
| Tumeur parotidienne maligne, avec extension ligieuse locale interdisant toute intervention et ayant rétrogradé passagèrement sous l'influence du H 365..... | 1 cas  |

|                                                                                                      |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Ulcères de l'estomac traités médicalement ou chirurgicalement.....                                   | 4 cas  |
| - Syndrome d'Apert-Galais (Tumeur surrénale gauche opérée - Récidive et métastases sécrétantes)..... | 1 cas  |
| Total                                                                                                | 47 cas |

Cette série de cas négatifs la concordance de ces résultats avec ceux publiés par les autres auteurs, donnent, à nos yeux, une certaine valeur aux résultats positifs obtenus dans les affections que nous allons maintenant étudier.

#### TABLEAU ANALYTIQUE DES CAS DE GROSSESSES

Avant d'aborder l'étude des maladies auxquelles nous avons appliqué les techniques biologiques précédemment décrites nous donnons ci-dessous les résultats de l'analyse de 30 cas de grossesses.

Ces résultats ont été obtenus avec l'échelle isolée du cyprin, par notre méthode simplifiée, c'est-à-dire sans procéder à aucune extraction des urines.

##### 1 - Grossesses de 2 et 3 mois (10 cas)

- Résultats fortement positifs (Index mélanophorique oscillant autour de 4)..... 8 cas
- Résultat positif (Index mélanophorique : 3,1)..... 1 cas
- Résultat douteux (Index mélanophorique : 2,2)..... 1 cas

##### 2 - Grossesses de 4, 5 et 6 mois (10 cas)

- Résultats fortement positifs (Index mélanophorique oscillant autour de 4)..... 7 cas

|                                                       |       |
|-------------------------------------------------------|-------|
| Résultats positifs (Index mélanophorique autour de 3) | 2 cas |
| Résultat négatif                                      | 1 cas |

3 - Grossesses de 7 à 8 mois (10 cas)

|                                                         |       |
|---------------------------------------------------------|-------|
| - Résultats positifs (Index mélanophorique autour de 3) | 5 cas |
| Résultats douteux (Index mélanophorique 1,9)            | 1 cas |
| Résultats négatifs                                      | 4 cas |

Dans sa thèse, Melle LUXEMBOURG présentait le tableau analytique suivant

|                                  |                            |
|----------------------------------|----------------------------|
| I - Grossesses de 2 et 3 mois    | 88% de résultats positifs. |
| II - Grossesses de 4 5 et 6 mois | 84% de résultats positifs  |
| III - Grossesses de 7 et 8 mois  | 66% de résultats positifs  |
| IV - Grossesses de 9 mois        | 24% de résultats positifs  |

L'étude comparative de ces résultats montre leur grande similitude statistique et confirme la valeur de la technique simplifiée que nous avons utilisée

## TROISIEME PARTIE

### APPLICATIONS EN CLINIQUE

#### I - Observations dermatologiques

Les observations qui suivent ont été recueillies dans le service du Dr. BOLGERT, à l'hôpital St Louis, dans le courant de ces deux dernières années.

#### OBSERVATION N° 1

Madame Marthe V... 42 ans, présente une mélanose de Riehl ayant débuté en décembre 1949 par une plaque érythémateuse et prurigineuse de la joue gauche, s'étendant progressivement vers le front et le menton.

Lorsque la malade consulte, les lésions occupent toute la face. Elles sont constituées par une pigmentation de coloration brun-rouge, avec au niveau de la région malaire de fines télangiectasies et quelques petits placards blanchâtres. Sur la joue gauche, des plages de peau normale à disposition verticale, à limites imprécises. Les lésions vont en s'émiettant sur la face latérale du cou. La pigmentation s'apprête à la lisière du cuir chevelu. On note quelques grains de milium sur le nez et sur le front.

Cette pigmentation est prurigineuse à la chaleur.

L'examen général précise que cette malade est encore réglée, la pigmentation ayant tendance à diminuer au moment des règles. Il est à noter qu'au moment de l'apparition de la pigmentation la malade avait présenté une période d'aménorrhée de deux mois, aménorrhée qui persista trois mois encore, c'est à dire jusqu'à février 1950. Au point de vue digestif : constipation, colon gauche sensible au palper. La malade se faisait teindre régulièrement les cheveux jusqu'en février 1950.

En mai 1950 la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative. La malade est mise au traitement de M. BOLGERT (traitement essentiellement intestinal : solution de BOURGET Bismuth mucilages ferments glucidiques).

En septembre 1950 disparition totale de toute pigmentation on peut parler de guérison absolue.

La malade vient à nouveau consulter en novembre 1950 pour un léger érythème de la face prurigineux non encore pigmenté, d'apparition récente. A cette date la recherche de l'hormone mélanotrope est fortement positive (index mélanophorique : 3 5).

La malade est remise au même traitement.

#### OBSERVATION N° 2

Madame Marie-Antoinette H. . . . âgée de 47 ans, présente une mélanose de Riehl dont le début remonte à mai 1950. Elle consulte en octobre 1950 à cette date, on observe une pigmentation de la région malaire s'étendant symétriquement vers le menton et s'accompagnant d'un prurit léger.

L'examen général ne met pas en évidence de troubles digestifs. La ménopause est survenue, il y a un an et est actuellement traitée. Il est à noter que cette malade est une grande anxieuse.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative.

Après traitement intestinal, amélioration discrète.

La réaction est toujours négative.

#### OBSERVATION N° 3

Madame Jeanne B. . . . 40 ans, infirmière présente une mélanose de Riehl dont le début remonte à avril 1948. La pigmentation ayant débuté au front et sur les tempes s'est étendue progressivement à toute la face. C'est une pigmentation brunâtre uniforme mais laissant par endroit de petites aires libres de peau saine. La pigmentation s'arrête à la lisière du cuir chevelu.

Pilosité de la face existant depuis l'âge de 15 ans, s'accompagnant d'une importante pilosité des jambes et d'une disposition masculine des poils pubiens

Cette malade présente peu de troubles digestifs sauf une constipation nette elle est réglée normalement. Un dosage des 17 cétostéroïdes donne 10 mmg. par 24 heures

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative.

#### OBSERVATION N° 4

Madame Angèle B 45 ans présente une mélanose de Riehl ayant débuté en 1943 par une plaque érythémateuse et prurigineuse de la région cervicale s'étendant progressivement aux joues et aux tempes

En 1946. thyroïdectomie pour goître.

En 1948 hystérectomie pour fibrome, un ovaire est laissé en place.

En mars 1949 la malade consulte dans le service pour sa pigmentation, elle est mise au traitement digestif qui l'améliore. En décembre 1949 la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines pratiquée seulement à cette date, est négative.

La malade continue son traitement et en avril 1950 la guérison est quasi totale

En décembre 1950 la malade aborde une ménopause difficile (prurit vulvaire, bouffées de chaleur), et l'on assiste à l'apparition de plaques érythémateuses et prurigineuses sur les faces latérales du cou et sur les joues. Le front est respecté. Ces plaques sont déjà légèrement pigmentées, ainsi que le précise la vitropression

A cette date, la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (index mélanophorique : 4,2)

La malade est mise au traitement par le H 365

Revue le 22 janvier 1951, une nette amélioration se manifestait la malade continue son traitement

#### OBSERVATION N° 5

Madame C 39 ans, présente une mélanose de Riehl dont le début remonte à 1947 et qui consulte dans le service en juillet 1950. On notait alors une pigmentation brunâtre des deux joues et du front s'arrêtant à la lisière du cuir chevelu, légèrement prurigineuse.

Pas de troubles digestifs, pas de troubles des règles  
La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative

Mise au traitement digestif, la malade est revue en septembre 1950 non améliorée un deuxième examen des urines est encore négatif  
En novembre 1950 état toujours stationnaire hormone mélanotrope toujours négative.

#### OBSERVATION N° 6

Madame D. 48 ans présente une pigmentation un peu particulière ayant les caractères d'une mélanose de Riehl, mais à localisation médio faciale comme une dermatose pigmentée péri-buccale de BROCC.

Le début remonte à avril 1950, par un érythème péri-buccal prurigineux. Lorsque la malade consulte, en décembre 1950 elle présente une pigmentation brunâtre, sans télangiectasie, ni atrophie cutanée, peu prurigineuse, localisée au menton au pourtour de la bouche aux joues mais respectant le front Peu de troubles digestifs sauf une contispation

Opérée en 1935 d'un kyste de l'ovaire, elle est actuellement traitée par du stérandryl

Le caractère anxieux de cette malade est à noter : le début de sa pigmentation a coïncidé avec le départ de son fils unique pour l'Armée Ce qui semble l'avoir beaucoup inquiétée

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative.

La malade a été mise au traitement digestif, elle a été revue le 5 janvier 1951, peu améliorée, la réaction dans les urines était toujours négative

#### OBSERVATION N° 7

Madame Marcelle C. 30 ans, présente depuis 3 ans une dermatose pigmentée péri-buccale de BROCC, constituée, lorsqu'elle consulte en juin 1950, par des taches de couleur café au lait, à limites indécises, non prurigineuses, à localisation typique

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative

Cette malade a été perdue de vue.

OBSERVATION N° 8

Mademoiselle Lucette R 22 ans consulte en octobre 1950 pour une dermatose pigmentée péri buccale de BROcq évoluant depuis 5 mois L'examen général est négatif

La recherche de l hormone mélanotrope dans les urines est négative.

OBSERVATION N° 9

Madame Thérèse T habitant à Paimpol vient consulter à Paris pour une Poikilodermie réticulée pigmentaire. Le début remonte à 1947. par une acné rosacée de la face, sur laquelle apparaît un érythème en 1949 Peu à peu une pigmentation réticulée se dessine elle s'accompagne de zones d atrophie cutanée. Les lésions prédominent sur le cou elles s'arrêtent avec netteté au niveau du décolleté Il n'y a aucune lésion sur la muqueuse buccale l'examen général est négatif pas de troubles digestifs pas de troubles des règles

La recherche de l hormone mélanotrope dans les urines est négative

La malade est retournée en province et n'a pu être suivie

OBSERVATION N° 10

Madame Renée A 42 ans présente une poikilodermie réticulée pigmentaire évoluant depuis 1947 et constituée lors de sa consultation dans le service en mars 1949 par une pigmentation de la face avec téléangiectasie sur les pommettes et placards d atrophie cutanée. Il existe quelques éphélides au pourtour de la bouche. Ces lésions sont prurigineuses

La malade est bien réglée elle ne présente pas de troubles digestifs. elle se teint régulièrement les cheveux enfin c'est une anxieuse et présente d'importants ennuis affectifs familiaux (divorce en cours) Un simple traitement local à base d axonge bismuthée est institué.

En mai 1949, aucun changement des lésions, mais moins de prurit.

On ajoute au traitement un extrait cortico-surrénal

En juin 1949, la pigmentation s'est améliorée La tension artérielle qui était à 12 - 8 est à 14 - 8

A cette date, la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative.

En septembre 1949, l'amélioration est considérable la pigmentation a presque totalement disparu mais les télangiectasies persistent et le prurit est net surtout au soleil

Une deuxième recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative

En mars 1950 la pigmentation et le prurit ont disparu, les télangiectasies persistent toujours

L'étude des urines est toujours négative

En décembre 1950, l'examen décèle l'existence d'un petit goître, avec métabolisme basal à + 20%

La malade est mise au H 365 et est dirigée sur le service du Docteur PERRAULT.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est devenue positive (Index mélanophorique : 4 1)

#### OBSERVATION N°11

Madame D., 67 ans présente depuis deux ans une poïkilodermie réticulée pigmentaire, apparue après un grave choc émotif : décès brutal, sous ses yeux, de son mari, angineux. Lorsque la malade consulte en octobre 1950 elle présente une pigmentation diffuse de la face de coloration rose-brunâtre, avec atrophie cutanée, télangiectasies et prurit. L'examen général révèle une hypertension notable à 19-11 et un signe de Murphy.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative

La malade est revue en janvier 1951. l'aspect cutané de la face est inchangé.

L'analyse des urines est toujours négative

En février 1951, après un mois de traitement par le H 365, on ne note encore aucune amélioration. Les urines sont toujours négatives.

#### OBSERVATION N°12

Madame C., 38 ans, présente depuis juin 1950, des eczématides pigmentées de la face. Les lésions sont localisées aux joues, au menton, elles respectent le front, elles ont une tendance extensive. Il n'y a pas de télangiectasies ni d'atrophie. Sur les faces latérales du cou, on observe des eczématides typiques.

L'examen général, ne décèle aucun trouble digestif, ni aucun trouble des règles.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative

Après un traitement strictement local (suppression des fards axonge bismuthée), la malade est revue un mois après en janvier 1951, elle présente une amélioration discrète.

### OBSERVATION N° 13

Madame Hélène R. 41 ans présente depuis 1935 un chloasma typique survenu après son troisième accouchement. Les deux premiers accouchements en 1929 et en 1931 se sont passés normalement sans aucune suite à signaler

Le chloasma est apparu dans les mois ayant suivi la troisième maternité et lorsque la malade consulte en juin 1950 elle présente une pigmentation symétrique du front des joues et de la lèvre supérieure

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (Index mélanophorique : 4,7)

La malade est revue en octobre 1950 après un traitement par radiothérapie. Le résultat est peu satisfaisant. L'examen des urines donne un résultat toujours positif (Index mélanophorique : 3,4)

La malade est mise au H 365

### OBSERVATION N° 14

Madame Renée M. 26 ans présente un chloasma apparu il y a un an et demi, après une fausse-couche de 2 mois.

Lorsque nous la voyons en juin 1950 elle présente des tâches café au lait disséminées sur les pommettes, le nez, le front et la lèvre supérieure. L'examen général ne décèle rien d'anormal les règles sont régulières, il n'y a pas de troubles digestifs sauf une constipation nette.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique : 3,8)

Une première série de séances de radiothérapie ne donne qu'une amélioration très incomplète. En octobre 1950 après ce traitement la réaction dans les urines est toujours positive (Index mélanophorique : 3,1)

Un nouveau traitement par radiothérapie est conseillé il entraîne une amélioration importante mais la réaction reste toujours positive (Index mélanophorique inchangé).

La malade est mise au H 365.

OBSERVATION N°15

Madame Thérèse R. consulte en mai 1950 pour un chloasma survenu après une première grossesse en 1949, et n'ayant présenté aucune tendance spontanée à la régression

Les lésions sont typiques, symétriques, siégeant dans la région centro-faciale assez foncées, sans atrophie, ni prurit

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique : 3,2) Cette malade a été perdue de vue

OBSERVATION N°16

Madame B. 42 ans, présente depuis 3 ans un chloasma associé à une érythrose faciale. Le début est survenu après une hystérectomie avec ovariectomie uni-latérale. Cette intervention n'a entraîné ni obésité ni bouffées de chaleur. Lorsque la malade consulte en juin 1950 elle présente une pigmentation diffuse de la face s'étendant sur les faces latérales du cou. La coloration rosée des lésions montre la participation érythémateuse, celle-ci disparaît lors de la vitro-pression, qui isole ainsi la pigmentation

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique : 3,2)

Cette malade a été traitée par radiothérapie hypophysaire, sans grand résultat

Une deuxième analyse d'urine en juin 1950 était toujours positive (index mélanophorique inchangé)

OBSERVATION N°17

Madame R. 48 ans, consulte en septembre 1950 à Ambroise Paré Boileau (consultation du soir du Docteur BOLGERT) pour une pigmentation dont le diagnostic est difficile à préciser. Apparue subitement il y a 5 ans, cette pigmentation présente un aspect de chloasma sur la face mais il s'y associe des zones pseudo-vitiligineuses situées à la base du cou.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique : 3,4)

La malade est mise au traitement par le H 365

Elle est revue en octobre 1950 très améliorée mais la réaction est toujours positive (Index : 3) La malade continue le même traitement.

### OBSERVATION N° 18

Madame Esther P 25 ans présente depuis 2 ans une pigmentation ressemblant fort à un chloasma mais survenue spontanément en dehors de toute grossesse. C'est une pigmentation café au lait centro faciale, symétrique non prurigineuse.

Fait intéressant cette pigmentation s'est nettement accentuée il y a sept mois pendant une grossesse

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines faite le 20 septembre 1950 était négative. Une deuxième épreuve, faite en octobre 1950 est positive (index mélanophorique . 3 3)

### OBSERVATION N° 19

Madame B 41 ans présente depuis trois ans une pigmentation difficile à classer. Lorsqu'elle consulte en décembre 1950 on observe une pigmentation linéaire située parallèlement à la lisière du cuir chevelu, mais séparée de ce dernier par une zone de dépigmentation. Cette lésion n'a pas de tendance évolutive. L'examen général ne révèle pas de troubles digestifs la ménopause est en cours.

Il peut être intéressant de noter que, environ 6 mois avant l'apparition de la pigmentation 4 décès sont survenus dans la famille de la malade déterminant ainsi des chocs émotifs graves et répétés.

Au sujet de cette malade 2 diagnostics furent soulevés sans que l'on puisse trancher : chloasma ou vitiligo.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (Index mélanophorique . 4.2).

La malade est mise au H 365 qui l'améliore discrètement.

### OBSERVATION N° 20

Madame Marie-Louise V 50 ans consulte en septembre 1950 pour un vitiligo apparu depuis un an localisé aux bras au thorax et au front, et présentant une tendance spontanée à l'extension.

L'examen général est strictement négatif. La ménopause s'est passée simplement à l'âge de 48 ans.

Notons l'incision d'un panaris quelques jours avant le début du vitiligo.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative.

OBSERVATION N 21

Madame P. présente depuis 3 ans un très important vitiligo ayant toujours tendance à s'étendre. Les plaques essentielles sont localisées au thorax, quelques plaques sur les membres et la face. L'étude des antécédents et l'examen clinique restent strictement négatifs.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative.

OBSERVATION N 22

Madame C. 39 ans présente depuis 4 ans un vitiligo peu étendu, assez peu évolutif qui serait apparu après une cholécystotomie pour boue biliaire.

L'examen clinique est négatif

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative.

OBSERVATION N 23

Monsieur René J. 58 ans présente depuis 15 ans un vitiligo siégeant aux mains et à la verge, s'étendant progressivement aux bras et à la face.

On retrouve des antécédents d'eczémas.

L'examen clinique est négatif. La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative.

OBSERVATION N 24

Monsieur César B. 27 ans, a été opéré d'une appendicite en décembre 1950, à Broussais. Il aurait présenté une éruption post-opératoire localisée autour de la cicatrice considérée comme un eczéma et traitée par des applications d'éosine. Lorsque le malade consulte dans le service en janvier 1951, il présente des tâches fortement pigmentées à la périphérie de la cicatrice opératoire et devant l'uni latéralité des lésions le diagnostic de cicatrices pigmentées de zona fut porté.

La recherche de l hormone mélanotrope dans les urines est négative (Index mélanophorique : 1 6)

#### OBSERVATION N° 25

Monsieur Jean Batispte M 46 ans consulte en mai 1950 pour une élaïkoniose fortement pigmentée le maximum des lésions prédominant à la face antérieure des cuisses mais on retrouve des boutons d huile pigmentés sur les bras sur le thorax.

Le malade est métallurgiste et travaille en contact avec de l huile

Aucun antécédent aucun trouble clinique ne sont à noter

La recherche de l hormone mélanotrope dans les urines est négative

#### OBSERVATION N° 26

Madame Huguette P 22 ans entre dans le service (salle Henri IV) pour une syphilis secondaire pigmentaire découverte au décours d une grossesse

L examen ne permet pas de retrouver le chancre mais on observe des syphilides secondaires disséminées et pigmentées et un collier de Vénus particulièrement marqué On ne retrouve pas d adénopathie le B W est fortement positif.

L examen général en dehors de la grossesse de 7 mois est normal

La recherche de l hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (Index mélanophorique 4 2)

La malade est traitée par 3 injections de cyanure de mercure suivies de 15 000 000 d unités de pénicilline

#### OBSERVATION N° 27

Monsieur Julien C 42 ans entre dans le service du Pr. BENARD à la salle St Charles le 13 septembre 1950 pour des crises comitiales.

Ces crises auraient débuté en 1941 et s'accompagnent d'une impuissance génitale absolue.

L'examen révèle l'existence d'une maladie de Recklinghausen cutanée, caractérisée par : de gros nodules sous cutanés, arrondis des tumeurs cutanées du type molluscum et de tâches lenticulaires pigmentées brunâtres.

Il existe enfin une bradypsychie nette, ce qui rend difficile l'interrogatoire du malade et la véracité de l'histoire clinique des crises comitiales

B.W. négatif

Urée : 0 50

T.A. 14 8

F.O. : normal

Les radios du crâne sont normales

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative.

#### OBSERVATION N°28

Madame Gabrielle S., 49 ans consulte en novembre 1950 pour une plaque érythémato pigmentée, siégeant sur la joue droite, à peu près arrondie, de diamètre 4 cm, et apparue il y a un an et demi. Sur la joue gauche : couperose typique, enfin très légère pigmentation sur le menton.

Aucun diagnostic n'a pu être porté

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique : 3 1)

La malade est revue en décembre 1950, après 15 jours de traitement par le H 365. Elle présente une légère amélioration. La réaction dans les urines est toujours positive

En janvier 1951, la plaque reste inchangée, l'examen d'urines est toujours positif. Le H 365 est arrêté, la malade est mise au traitement digestif des mélanoses de Riehl

#### OBSERVATION N°29

Monsieur Michel G., 9 mois est amené à la consultation pour une curieuse plaque pigmentée temporale droite qu'il est bien difficile de classer

L'examen clinique est négatif, en dehors d'un angiome plan de la paupière supérieure droite.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique 2,8)

La plaque sans aucun traitement a régressé en un mois et cet enfant revu en octobre 1950 c'est-à-dire à l'âge de 14 mois ne présentait plus aucune trace de sa lésion. L'examen des urines était devenu négatif.

#### OBSERVATION N°30

Monsieur Amman Z... 35 ans chauffeur de forge consulte en janvier 1951 pour une pigmentation des pommettes symétrique, disposée en taches et en stries de coloration très foncée, noire bleutée. On note quelques éléments sur le front, sur le cou rien au niveau des muqueuses. Une biopsie ne signale aucune lésion pathologique (Dr. BOLGERT).

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative.

#### OBSERVATION N°31

Monsieur Louis S... 68 ans, entre dans le service (salle Milian) en avril 1950 pour une pigmentation diffuse avec prurit et azotémie.

Cette pigmentation est très ancienne elle remonte à l'enfance actuellement elle prédomine sur le thorax, les organes génitaux, la face externe des cuisses. Elle s'accompagne d'un syndrome d'hypogonadisme avec répartition féminine de la pilosité pubienne. Rien à signaler au point de vue pulmonaire et cardiaque.

T A : 14 : 9

Urée sanguine 0 90

Constante d'Ambard 0 300

Phénol-Sulfone-Phtaléine 10%

Culot urinaire normal

Glycémie 0 90

Thymol : 37

Cholestérol total 1 85

Cholestérol estérifié 1 35

Rapport E/T : 0 62

Radio de la selle turque : calcification intra-sellaire.

Fond d'oeil : artères scléreuses ébauche de signe du croisement papillaire d'aspect normal.

Le champ visuel est légèrement rétréci concentriquement au blanc et aux couleurs.

L'ophtalmologiste conclut . signes d artério-sclérose. On ne peut tirer aucun argument du léger rétrécissement du champ visuel.

La recherche de l hormone mélanotrope dans les urines est restée négative au cours de 5 examens successifs.

#### OBSERVATION N°32

Monsieur Joseph F . . . 71 ans ébéniste entre dans le service (salle Milian) en novembre 1950. pour une érythrodermie pigmentée récidivante et histologiquement maligne

La maladie a débuté en mars 1949. par un prurit généralisé devenant de plus en plus féroce. Des adénopathies sont alors survenues d abord axillaires. puis disséminées dans toutes les aires ganglionnaires.

La radiothérapie détermine une passagère amélioration. Lorsque le malade entre dans le service. il présente une peau pigmentée, lichenifiée, avec lésions de grattage.

L'examen ne révèle ni splénomégalie, ni hépatomégalie.

Numération normale, adénogramme normal.

La biopsie ganglionnaire n'est pas interprétable.

La biopsie de la peau montre une érythrodermie réticulo-endothéliale maligne (Dr. BOLGERT). Le malade est décédé le 25 janvier 1951.

L'autopsie n'a pas apporté beaucoup de renseignements complémentaires : infarctissement des bases pulmonaires. coeur normal. gros foie. mais d'histologie normale, pancréas et reins normaux. La rate macroscopiquement normale, présentait à l'étude histologique une diminution du calibre des follicules de MALPIGHI avec légère sclérose. La pulpe blanche est bourrée de lymphocytes et d'histiocytes.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines, pratiquée trois fois est restée constamment négative

#### OBSERVATION N°33

Monsieur Gustave D . . . 26 ans. entre dans le service (salle Milian) en novembre 1950 pour une érythrodermie maligne à tendance pigmentaire

L'affection se présente comme un eczéma généralisé (érythème diffus avec poussées d'exosérose). Depuis peu pigmentation diffuse. L'examen est assez décevant. Pas de splénomégalie, ni d'hépatomégalie. poumons et coeur normaux. numération normale sauf 14% de polynucléaire éosinophiles.

La biopsie cutanée confirme le diagnostic d'érythrodermie maligne par la présence d'infiltrats lympho histiocytaïres du derme

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative

Le malade est en traitement par l'A C T H. depuis le 1er février 1951 (75 mmgr. pendant 22 jours) puis 25 mmgr par la suite) Amélioration très nette de l'état général la peau semble se pigmenter de plus en plus

Pendant le traitement la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines s'est révélée positive (Index mélanophorique 3 5)

#### OBSERVATION N°34

Madame Honorine S. 85 ans entre dans le service salle Henri IV en octobre 1950 pour une tumeur mélanique de la joue droite à développement récent s'accompagnant depuis peu de nodules noirs très survenue dans la région zygomatique et d'adénopathies jugulaires importantes douloureuses au palper. L'état général est satisfaisant mais il existe un gros foie encore que l'on n'y sente aucun nodule. La T.A. est à 15 8.

Examen oculaire normal fond d'oeil normal

Il n'y a pas de mélanine dans les urines

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive en octobre en novembre et en décembre 1950 (Index mélanophorique oscillant autour de 3)

La malade subit une simple opération de propreté, elle sort du service en janvier 1951, dans un état assez précaire.

#### OBSERVATION N°35

Madame Léontine M. 63 ans entre dans le service en octobre 1950 pour un lentigo malin de la région parotidienne. Celui-ci remonte à l'âge de 31 ans et a présenté une extension locale très progressive

A l'âge de 60 ans, c'est à-dire en 1942, apparition d'un nouvel élément au voisinage du lentigo. Cette lésion nouvelle saigne facilement au contact et s'ulcère rapidement

En 1943, ablation chirurgicale guérison locale mais récidive lente plusieurs années après avec extension locale et ulcération. L'état général est bon, la T.A. est de 22.10, rien à signaler au point de vue pulmonaire, réflexes normaux, foie gros et dur.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines avant et après électro-coagulation puis en novembre. puis en décembre 1950, s'est constamment révélée négative

La malade sort du service en décembre 1950 en bon état

#### OBSERVATION N° 36

Madame M. P. 92 ans, entre dans le service, salle Henri IV, en novembre 1950 venant du service du Dr. ANTONNELLI (Corentin Celton) pour une tumeur mélanique de la face

Celle-ci apparue en 1927, sous forme d'une tâche noire de la région orbito-naso-malaire droite. Elle persiste longtemps sans évolution puis brusquement dans le courant de l'année 1950 s'est mise à bourgeonner. A l'examen on se trouve en présence d'une grosse tumeur bourgeonnante friable violacée, saignant facilement au contact s'accompagnant d'une pigmentation brune débordant la lésion, et d'une adénopathie jugulo-carotidienne droite.

Une opération de propreté est réalisée.

L'examen histologique confirme la nature maligne de la tumeur, mais malgré l'intervention, l'état général reste bon le foie est normal. Urée : 0 46. Pas de mélanine dans les urines.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines pratiquée trois fois dans le courant du mois de décembre est constamment négative.

Le 18 décembre 1950 hémoptysie brutale et développement d'un épanchement pleural de la base gauche. Cet état va persister pendant un mois, et la malade meurt le 16 janvier 1951, âgée de 93 ans.

A l'autopsie, découverte à la base du pédicule hépatique d'un ganglion noir. Son étude histologique a montré la présence de cellules noovo-carcinomateuses. Aucune autre métastase ganglionnaire viscérale n'a été trouvée. Au niveau du poumon, existence de lésions de tuberculose ancienne qui ont été analysées histologiquement.

#### OBSERVATION N° 37

Madame Louise H. 74 ans, entre dans le service en décembre 1949 dans la salle Henri IV pour une tumeur mélanique du talon droit apparu en septembre 1949, sous forme d'une tâche noirâtre qui se transforme rapidement en tumeur violacée.

Cette lésion a été exposée au bistouri à St. Antoine depuis cette opération il persiste une plaie saignante ne cicatrisant pas malgré les rayons ultra-violet, la tumeur réapparaît bientôt.

bourgeonnante et saignante et s'accompagnant d'une adénopathie inguinale droite constatée pour la première fois en novembre 1949. Depuis multiplication d'éléments bourgeonnants à la périphérie de la lésion initiale.

L'examen général est négatif rien à signaler au point de vue pulmonaire, cardiaque et hépatique. Notons un rhumatisme vertébral arthrosique.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines donne ici des résultats dissociés positif très fortement sur la grenouille totale négative avec les écailles de cyprin.

#### OBSERVATION N° 38

Madame Louise D 74 ans entre dans le service de Monsieur le Professeur BENARD salle Ste Madeleine le 26 juin 1950 pour un mélanosarcome.

En mai 1947 intervention sur l'oeil droit dont le compte rendu opératoire est le suivant : décollement important de la rétine pour un épithélioma faiblement pigmenté.

Pendant 3 ans aucun symptôme clinique puis apparition de douleurs abdominales et d'œdèmes des membres inférieurs survenant en mars 1950 s'accompagnant d'un amaigrissement considérable avec anorexie et vomissements.

Dans le service on constate un énorme foie dur, à surface marbrée s'accompagnant d'une lame d'ascite.

Les urines claires à l'émission foncent rapidement traduisant la présence de mélanine.

Le B.W. est négatif. Le reste de l'examen est normal.

La malade meurt le 13 juillet 1950.

L'autopsie ne fait que confirmer un diagnostic évident, le foie a été prélevé en entier pour extraction des mélanines.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines par 3 fois pratiquée a été constamment négative sur les écailles, par contre sur les grenouilles totales, pigmentation intense et mort rapides des animaux (5 grenouilles).

#### OBSERVATION N° 39

Madame Marie-Rose M... 42 ans, entre dans le service du Dr. LAMBLING, salle Ste Marie, le 7 février 1951, pour une tumeur mélanique hépatique.

La première manifestation clinique remonte à juin 1950 . apparition d'un syndrome douloureux abdominal, brutal, intense et prolongé 10 heures. L'examen fait découvrir un foie très gros et douloureux. Depuis cette date, s'installe une asthénie progressive avec anorexie et amaigrissement .

Dans le service, on découvre un très gros foie à bords irréguliers à surface dure et bosselée. Un lavement baryté et une série gastro duodénale ne montrent aucune lésion organique, mais un refoulement des images par la tumeur hépatique

Bilan hépatique normal.

B.W. négatif. Pas de mélanine dans les urines.

L'interrogatoire permet d'apprendre l'ablation de l'oeil droit à l'âge de 20 ans, pour une cause inconnue de la maladie.

Une biopsie du foie relate : fragments méconnaissables avec limites cellulaires complètement disparues. Amas de pigments sombres qui semblent bien être de la mélanine.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative.

---

## II - Observations de cirrhoses

### OBSERVATION N° 1

Monsieur Georges G. 57 ans cantonnier entre dans le service de Mr. le Pr. BENARD salle St Charles en septembre 1950, pour une cirrhose hypertrophique ascitique alcoolique avec abolition des achilléens. Poussées fébriles avec agitation faisant craindre des crises de délirium tremens.

Bilan humoral    Thymol : 35  
Protides totaux    69 gr.  
Sérine : 32 gr.  
Globuline : 37 gr.  
Rapport S/G : 0.87  
Cholestérol total : 1.73  
Cholestérol estérifié    0.90  
Rapport E/T : 52%  
Glycémie : 1 gr.  
Galactose : normale  
Culot urinaire : normal  
Urée    0.30 et B.W. négatif.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique : 3.1)

### OBSERVATION N° 2

Monsieur Aristide D. 63 ans garçon de course entre à la salle St. Charles en septembre 1950 pour une cirrhose hypertrophique ascitique, alcoolique.

Bilan humoral    Thymol : 47  
Protides totaux : 62 gr  
Sérine    27 gr.  
Globuline    35 gr.  
Rapport S/G : 0.77  
Cholestérol total    1.06  
Cholestérol estérifié : 0.53  
Rapport E/T : 0.50

Taux de prothrombine    normal  
 Galactose    normale  
 Glycémie    0.92  
 Urée    0.18  
 Ascite    formule mécanique

Le B W a été pratiqué deux fois en poussée ictéro-ascitique. il était positif dissocié

Le B.W. après ictère est négatif. La P.L. est normale

La recherche de l hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique    3.3)

### OBSERVATION N° 3

Monsieur Taghi B. 49 ans, commerçant iranien entre dans le service en octobre 1950. à la salle St. Charles pour une cirrhose hypertrophique, ascitique, alcoolique décompensée (absorption quotidienne d'environ un litre de vodka et de raki)

Cachexie extrême, ascite énorme.

Bilan humoral : Thymol : 65

Protides totaux . 51 gr.

Sérine : 26 gr.

Globuline : 24 gr.

Rapport S/G : 1.09

Cholestérol total . 1.72

Cholestérol estérifié : 0.80

Rapport E/T : 0.48

Ascite : formule mécanique

B.W. négatif (ancienne spécificité correctement traitée, il y a 10 ans)

Parasites dans les selles : négatif

Poumons normaux

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (Index mélanophorique : 4.6).

### OBSERVATION N° 4

Monsieur Louis L. 50 ans, cuisinier entre à St Charles en septembre 1950. pour une cirrhose hypertrophique avec poussées ictéro-ascitiques. L'origine éthylique est nette : 2 litres de vin par jour. Il n'y a pas de polynévrite.

Bilan humoral      Thymol    53  
                          Cholestérol total    2 70  
                          Temps de QUICK    26 (N 12  
                          Galactose prolongée aux 4 tubes  
                          Bilirubine directe    180mmgr pour 1000  
                          Bilirubine totale    278mmgr pour 1000  
                          Urée    0 12

La recherche de l hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (Index mélanophorique 4 4)

Le malade est mort 48 heures après avoir quitté le service

#### OBSERVATION N 5

Monsieur Jean D      54 ans débardeur aux Halles entre à St Charles en décembre 1950 pour une cirrhose hypertrophique ascitique décompensée d origine éthylique certaine

Bilan humoral      Thymol    53  
                          Protides totaux    70 gr.  
                          Sérine    25 gr.  
                          Globuline    45 gr  
                          Rapport S/G    0 55  
                          Cholestérol total    1 32  
                          Cholestérol estérifié    0 50  
                          Rapport E. T    40%  
                          Urée    0 48  
                          B. W. négatif  
                          Ascite : formule mécanique

La recherche de l hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique 2 9)

#### OBSERVATION N° 6

Madame Marguerite Le M.      52 ans bonne à tout faire entre en octobre 1950 à la salle Ste Madeleine pour un syndrome épigastrique douloureux évoluant par poussées depuis 1950.

Une série gastro-duodénale fait découvrir un ulcère et un diverticule du premier duodénum.

L'examen clinique réserve une autre surprise . cirrhose hypertrophique compensée d'origine éthylique nette.

Le traitement médical ne donnant aucun résultat sur les douleurs ulcéreuses, l'intervention est décidée. Elle sera retardée par l ap-

parition d'un ictère catarrhal et n'aura lieu qu'en janvier 1951

Compte rendu opératoire : ulcère perforé bouché dans la tête du pancréas, diverticule adjacent, gastrectomie type FINSTERER

Après l'intervention c'est-à-dire un mois après l'ictère catarrhal le bilan humoral s'établit comme suit

Urée : 0.20  
B.T. négatif  
Glycémie : 0.85  
Numération normale  
Thymol : 16  
Cholestérol total : 2.75  
Cholestérol estérifié : 1.18  
Rapport E/T : 0.42  
Protides totaux : 77  
Sérine : 36  
Globuline : 41  
Rapport S/G : 0.89

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (Index mélanophorique : 4.3)

#### OBSERVATION N° 7

Madame Eugénie G. 49 ans, entre en septembre 1950, dans la salle St Christophe pour une cirrhose hypertrophique, ascitique décompensée, d'origine éthylique certaine

Bilan humoral : Thymol : 120  
Cholestérol total : 2.76  
Cholestérol estérifié : 1.54  
Rapport E/T : 55%  
Protides : 83 gr  
Sérine : 36 gr  
Globuline : 47 gr  
Rapport S/G : 0.76  
Urée : 0.10  
B.W. négatif  
Numération normale, sauf une anémie autour de 3 000.000  
Culot urinaire normal  
Diurèse faible : - de 500 cc. par 24h.  
Galactose : élimination prolongée dans les trois premiers tubes.  
Fer sérique : 95 gammas.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique : 3)

OBSERVATION N° 8

Madame Eugénie T. 47 ans. concierge, entre dans la salle St Christophe en janvier 1951 pour une cirrhose atrophique alcoolique, décompensée en poussées ictéro-ascitiques avec polynévrite

Bilan humoral : Thymol 13

Cholestérol total . 1 90

Cholestérol estérifié . 0 70

Rapport E/T 0 37

Protides 72

Sérine 32

Globuline . 40

Rapport S/G : 0.80

Bilirubine totale . 278 mmgr. pour 1000

Bilirubine directe : 200 mmgr. pour 1000

Temps de QUICK . 27" (normal 12 )

Glycémie . 1.30

Fer sérique : 133 gammas

Urée 0 16

B.W. positif (fait en période ictérique)

Ascite : formule mécanique.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique : 3 2)

OBSERVATION N° 9

Madame D. 42 ans. présente une cirrhose alcoolique atrophique décompensée, avec pleurésie hémorragique droite et meurt en janvier 1951 dans un état de cachexie avancée.

Bilan humoral un mois avant la mort

Thymol : 14

Protides totaux : 70

Cholestérol total : 1.40

Cholestérol estérifié : 1.20

Rapport E/T : 0.85

Galactose : perturbation type hépatite aigue.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (Index mélanophorique : 4.04)

OBSERVATION N°10

Madame H 50 ans, femme de ménage est hospitalisée pour une cirrhose hypertrophique, anascitique avec polynévrite et syndrome de KORSAKOFF Ethylisme avoué

Bilan humoral : Thymol : 10  
 Protides totaux : 68 gr  
 Sérine : 36 gr  
 Globuline : 32 gr  
 Rapport S/G : 1.10  
 Cholestérol total : 1,70  
 Cholestérol estérifié : 0.45  
 Rapport E/T : 0.30

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique : 3.2)

OBSERVATION N°11

Monsieur le B... tuberculeux fibreux bilatéral, depuis 10 ans présente une cirrhose hypertrophique, anascitique Ethylisme avéré 6 litres de vin par jour

Bilan humoral : Thymol : 1  
 Cholestérol total : normal  
 Protides : 80  
 Sérine : 35  
 Globuline : 45  
 Rapport S/G : 0.78

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive (index mélanophorique : 3,4)

OBSERVATION N°12

Madame G... 70 ans, est hospitalisée pour une cirrhose hypertrophique, ascitique, avec cachexie La malade meurt 15 jours après son hospitalisation.

Bilan humoral à l'entrée  
 Thymol : 24  
 Protides totaux : 63 gr.  
 Sérine : 31  
 Globuline : 32  
 Rapport S/G : 0.96

Cholestérol total 1 80  
 Cholestérol estérifié 1  
 Rapport E/T 0 55  
 Urée 0 28

La recherche de 1 hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (index mélanophorique 4 4)

#### OBSERVATION N°13

Madame Hélène Q 50 ans présente une cirrhose hypertrophique ascitique d apparition récente éthylisme avéré

Bilan humoral Thymol 10  
 Protides totaux 76  
 Sérine 37  
 Globuline 39  
 Rapport S/G 0 92  
 Cholestérol estérifié 1 60  
 Cholestérol total 2 10  
 Rapport E/T 0 8  
 Taux de prothrombine 33%

La recherche de 1 hormone mélanotrope dans les urines donne un résultat douteux. (Index mélanophorique 2 1)

#### OBSERVATION N°14

Madame Anna R 57 ans présente une cirrhose hypertrophique anascitique avec abolition de 1 achilléen gauche et diminution de 1 achilléen droit

Bilan humoral Thymol : 8  
 Protides totaux 89  
 Sérine 59  
 Globuline 30  
 Rapport S/G 1 94  
 Cholestérol total 2 64  
 Cholestérol estérifié 1 20  
 Rapport E/T : 0 45  
 Hanger  
 Taux de prothrombine : 100%  
 Galactose normale (diurèse 1 litre par 24 heure)

La recherche de 1 hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (index mélanophorique : 3,8)

OBSERVATION N° 15

Madame D . . . 52 ans présente une cirrhose atrophique ascitique décompensée associée à une tuberculose ulcéro caséeuse droite traitée par pneumothorax

Le bilan humoral a été fait 15 jours avant sa mort

Thymol 15  
 Cholestérol total 1 28  
 Cholestérol estérifié 0 93  
 Rapport E/T 0 72  
 Taux de prothrombine 70%  
 Céphaline négatif  
 B W négatif

La recherche de l hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (Index mélanophorique 4 5)

OBSERVATION N° 16

Madame B . . . 48 ans présente une cirrhose atrophique ascitique décompensée. Ethylisme avoué.

Bilan humoral Protides 68 gr.  
 Sérine 32 gr  
 Globuline 36 gr  
 Rapport S/G 0 95  
 Cholestérol total 1 15  
 Cholestérol estérifié 0 44  
 Rapport E/T 0 38

La recherche de l hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (Index mélanophorique 4 2)

OBSERVATION N° 17

Monsieur Le G . . . 42 ans présente une cirrhose hypertrophique ascitique compensée évoluant depuis 2 ans. Ethylisme certain

Bilan humoral : Protides totaux 80 gr  
 Cholestérol total 1 gr  
 Cholestérol estérifié 0 44  
 Rapport E/T 0 44

Présence de sels biliaires dans les urines, traces de pigments biliaires.

La recherche de l hormone mélanotrope pratiquée 3 fois, a été constamment négative.

OBSERVATION N° 18

Monsieur O 51 ans présente une cirrhose atrophique ascitique décompensée après 10 ans d'évolution. Syndrome de KORSAKOFF. Ethylisme avoué (5 litres de vin par jour).

Le bilan humoral a été pratiqué 4 jours avant sa mort

Thymol normal

Protides 70 gr

Cholestérol total 1 28

Cholestérol estérifié 0 75

Rapport E/T 0 58

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines qui n'a pu être faite qu'une seule fois était négative.

OBSERVATION N° 19

Monsieur M 45 ans charbonnier présente une cirrhose hypertrophique anascitique éthylique certaine (2 litres de vin par jour). Tuberculose ulcéro caséeuse bilatérale traitée par streptomycine

Bilan humoral Protides totaux : 99 gr

Sérine 51 gr

Globuline 48 gr

Rapport S/G 1 06

Cholestérol total 2 gr 65

Cholestérol estérifié 1 gr 10

Rapport E/T 0 41

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (Index mélanophorique 4 1)

OBSERVATION N° 20

Monsieur T 47 ans présente une cirrhose hypertrophique ascitique décompensée. 89 litres d'ascite ont été ponctionnés en sept mois, de plus polynévrite et oligurie.

Bilan humoral : Thymol : 4

Protides : 70

Sérine : 31

Globuline : 33

Rapport S/G : 0,94

Urée : 0,28

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines a été fortement positive (Index mélanophorique . 5)

#### OBSERVATION N° 21

Monsieur Charles H. . . . . 71 ans tuberculeux fibreux est hospitalisé pour une cirrhose cardiaque dont voici l'observation

En 1936 lésion cardiaque soignée à l'hôpital Laennec par une cure de digitaline En septembre 1950 apparition d'une ascite peu abondante avec ébauche de circulation collatérale porto cave. Le foie est un peu gros il n'est pas douloureux Pas de splénomégalie ni d'œdème des membres inférieurs Auscultation cardiaque arythmie complète. A la radio aorte déroulée.

Il n'y a aucun antécédent d'éthylisme

|               |                                |
|---------------|--------------------------------|
| Bilan humoral | Thymol . 38                    |
|               | Protides . 67                  |
|               | Sérine . 30                    |
|               | Globuline . 37                 |
|               | Rapport S/G : 0.79             |
|               | Cholestérol total . 1.32       |
|               | Cholestérol estérifié : 0.57   |
|               | Rapport E/T . 0.43             |
|               | Taux de prothrombine . 100%    |
|               | B.K. dans les crachats positif |

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines pratiquée par 2 fois est restée négative

#### OBSERVATION N° 22

Monsieur L. . . . . 44 ans entre dans le service de M. Le Pr. BENARD salle Ste Jeanne en janvier 1951. pour une cirrhose pigmentaire. La pigmentation est apparue depuis 3 ans elle est diffuse et respecte les muqueuses

L'examen fait découvrir une cirrhose importante : gros foie dur, débordant d'un travers de main Il n'y a pas de signe de diabète Déficit général quasi-total depuis plusieurs années

Bilan humoral : Thymol : 36

Taux de prothrombine : 100%

Galactose normale

Urée : 0 15

Culot urinaire normal

B.W. négatif

L'hyperglycémie provoquée montre une aire très augmentée.

L'épreuve de surcharge férique par voie buccale donne les résultats suivants

Avant l'injection fer sérique 166 gammas

Une heure après fer sérique 175 gammas

Deux heures après fer sérique 221 gammas

Trois heures après fer sérique 224 gammas

Quatre heures après fer sérique 171 gammas

La biopsie hépatique révèle une très importante hémossidérose.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines pratiquée trois fois est restée constamment négative.

#### OBSERVATION N°23

Monsieur T. . . . 45 ans. est hospitalisé pour une cirrhose pigmentaire typique.

Pigmentation bistre diffuse mais présentant une intensité particulière au niveau des épaules et des faces dorsales des mains et des pieds. Les muqueuses sont respectées. Cette pigmentation existait depuis longtemps, elle tend à s'accroître, elle n'existe ni chez les parents ni chez son frère.

Cirrhose nette, foie gros dépassant d'un travers de main les fausses côtes, il est dur et tranchant.

Circulation collatérale portocave discrète. Il n'y a pas d'ascite.

Diabète : Polydypsie et polyphagie, diurèse normale.

Impuissance depuis plusieurs années.

T.A. : 10-6 ; cœur normal. E.C.G. : normal.

Bilan humoral : Thymol : 26

Protides : 72

Sérine : 29

Globuline : 43

Rapport S/G : 0,67

Cholestérol total : 1,14  
 Cholestérol estérifié : 1  
 Rapport E/T . 0,87  
 Céphaline  
 Lipides 7 gr.  
 Taux de prothrombine : 100%  
 Dans les urines présence de sels biliaires  
 pas de pigments biliaires.  
 Glycémie : 2,63  
 Glycosurie : 49 gr. par 24 heures  
 Pas d'acétone dans les urines  
 Urée : 0,65  
 17 stéroïdes : 5 mmgr. par 24 heures  
 Le dosage du fer sérique et la biopsie hépatique n'ont pas été pratiqués

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines pratiquée 2 fois a été négative.

#### OBSERVATION N°24

Monsieur Samuel B., 64 ans, menuisier, consulte à l'Hôtel-Dieu (Dr. CACHIN) en mai 1950 pour une cirrhose pigmentaire.

La pigmentation brunâtre est accompagnée d'un état de sécheresse cutanée. Le foie est gros lisse et dur. Le diabète se manifeste par de la polydypsie et de la polyurie. L'impuissance sexuelle est absolue. Enfin, la pilosité est réduite, à topographie féminine

A la radio : gros coeur

Bilan humoral : Thymol : 5

Taux de prothrombine : 100%

Urée 0,30 gr.

Glycémie : 2,05 gr.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée très perturbée.

Fer sérique : 179 gammas

17 stéroïdes : 8,5 mmg. par 24 heures

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative

#### OBSERVATION N°25

Monsieur René Y., 48 ans, est hospitalisé à Ambroise-Paré-Boileau dans le service du Dr. PERON en mai 1950 pour une cirrhose pigmentaire.

Pigmentation diffuse, assez discrète respectant les muqueuses  
Cirrhose nette gros foie débordant de 3 travers de doigt les  
fausses côtes, lisse et dur.

Aucun signe clinique de diabète.

Coeur normal. T.A. : 12-8

Impuissance complète.

Bilan humoral : Thymol : 80

Glycémie : 1.10 gr.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée montre une  
augmentation importante de l'aire.

Urée : 0.30

B.W. négatif

Le dosage du fer sérique et la biopsie hépatique  
n'ont pu être pratiqués.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines pratiquée  
4 fois, est restée constamment négative.

#### OBSERVATION N°26

Monsieur S... est hospitalisé en 1950 dans le service du Dr.  
GROSSIORD pour une histoire curieuse.

En 1945, après un traumatisme cranien développement d'un  
hématome sous dural, opéré en 1948 5 mois après l'intervention  
apparition d'un diabète sucré s'accompagnant d'un gros foie et de  
mélanodermie.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative.

#### OBSERVATION N°27

Monsieur F... 45 ans, est hospitalisé en janvier 1951 pour  
une histoire complexe dont voici l'observation

Antécédents de paludisme actuellement éteints de syphilis  
correctement traités, et d'éthylisme.

Ce malade présente depuis 2 ans un ictère s'accompagnant d'un  
gros foie : dépassant d'un travers de main les fausses côtes il est  
lisse, il n'est pas dur. La rate est facilement palpable. Circulation  
collatérale discrète, Ascite de moyenne abondance.

La peau semble présenter outre la teinte ictérique une pigmen-  
tation marron. Nombreux noevi pigmentaires.

Bilan humoral : Thymol . 27  
 Protides 74  
 Sérine 35  
 Globuline 40  
 Rapport S/G 0 83  
 Cholestérol total : 1 73  
 Cholestérol estérifié . 1 07  
 Rapport E/T 0.61  
 Bilirubine totale 47 mmgr. par litre  
 Bilirubine indirecte 24  
 Bilirubine directe 23  
 Galactose très perturbée : type hépatite aigüe.  
 Taux de prothrombine 100%  
 Glycémie : 0 88 gr  
 B. W. négatif  
 Fer sérique : 210 gammas  
 Biopsie hépatique : ilôts de sclérose péri-  
 lobulaire. On ne trouve pas de tissu réticulo-  
 cytaire. On observe quelques rares images d'im-  
 prégnations ferrugineuses

Au terme de cette étude deux diagnostics peuvent se discuter  
 cirrhose pigmentaire ou maladie de HANOT.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines pratiquée  
 trois fois, s'est révélée constamment positive (Index mélanophorique  
 oscillant autour de 4).

#### OBSERVATION N° 28

Monsieur Dominique F. . . . . 38 ans est hospitalisé en janvier  
 1951 pour une maladie de BANTI manifestée par des hématuries de  
 2 à 3 litres, une ascite avec circulation collatérale apparue en  
 1949. Le foie semble normal, la rate est facilement palpable.

Dans les antécédents, on note une tuberculose intestinale à  
 18 ans, et une syphilis bien soignée. Pas d'éthylisme

Bilan humoral, Thymol : 31  
 Cholestérol total : 1.50  
 Cholestérol estérifié . 0.75  
 Rapport E/T : 0 50  
 Hanger : +

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines pratiquée  
 trois fois, est négative.

### 3 Observations de pathologie thyroïdienne

#### OBSERVATION N° 1

Madame Marguerite C . . . 51 ans présente depuis 3 ans un syndrome d'hyperthyroïdie apparu après un choc émotif Il se manifeste par un goitre avec exophtalmie tachycardie tremblement amaigrissement troubles des règles et phénomènes subjectifs digestifs du type constrictif.

Une pigmentation brune homogène de la face et du cou est apparue en même temps que le goitre

M B. : 35%

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est positive (Index mélanophorique 3.1)

La malade est mise au traitement par le H 365

#### OBSERVATION N° 2

Monsieur Roger L . . . 24 ans est hospitalisé à la salle St Charles en novembre 1950 pour une maladie de BASEDOW grave avec signes de thyroétoxicose importante amaigrissement extrême exophtalmie importante tremblement très marqué pâleur et sueur tachycardie à 120 - 140. Métabolisme à 80%

Le malade est en traitement par les anti thyroïdiens de synthèse associés à de la thyroxine lorsque la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est faite elle est positive (Index mélanophorique : 3.2)

Le malade doit être opéré.

OBSERVATION N° 3

Madame S., 42 ans, présente depuis 1945 une hyperthyroïdie n ayant pratiquement reçu aucun traitement sérieux jusqu'en octobre 1950. A cette date elle présente une exophtalmie considérable, avec tachycardie et tremblement. Le goitre est facilement palpable. De plus émotivité extrême amaigrissement important

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est fortement positive (Index mélanophorique 4.3)

OBSERVATION N° 4

Madame Germaine B., 37 ans, consulte en novembre 1950 à l'Hôtel-Dieu (Dr. CACHIN) pour une hyperthyroïdie avec exophtalmie notable. Le goitre est palpable le tremblement net. Pouls à 110. Peu d'amaigrissement mais troubles des règles et émotivité importante

M.B. : + 47%

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines a été effectuée après 15 jours de traitement par le H 365. Elle est positive (Index mélanophorique 2.9)

OBSERVATION N° 5

Madame P., 41 ans, présente un myoedème acquis para-ménopausique ayant débuté, semble-t-il, il y a 6 mois. Lorsque la malade consulte en janvier 1951, le faciès en pleine lune est caractéristique avec signe net de la queue du sourcil

M.B. : 25%

Cholestérol total 2.80 gr

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines a été effectuée alors que la malade était déjà au traitement thyroïdien (20 ctgr. par jour), le M.B. était revenu à la normale. La réaction était douteuse (Index mélanophorique 1.9)

OBSERVATION N° 6

Madame L. 65 ans consulte en février 1951 pour un myoedème typique non encore traité D apparition récente ce myoedème est caractéristique faciès en pleine lune cheveux secs signe de la queue de sourcil peau sèche ongles striés frilosité apathie Le psychisme est diminué mais la malade est très irritable

M B. - 20%

Cholestérol total 2 64 gr. Urée 0 25 syndrome labyrinthique à droite

La recherche de l hormone mélanotrope est fortement positive (Index mélanophorique 4 4)

Au terme de l exposé de ces observations, le résumé suivant peut être établi

I - DERMATOLOGIEMélanose de RIEHL

5 cas typiques (obs. n° 1 2 3 4 5)

1 cas atypique (obs. n° 6)

Résultats constamment négatifs mais devenant positifs quand apparait une poussée évolutive (obs n° 1 4)

Dermatose pigmentée péri-buccale de BROCC

2 cas typiques (obs n° 7 8)

Résultats négatifs

Poikilodermie réticulée pigmentaire

3 cas (obs. n° 9 10 11)

Résultats négatifs devenant positif dans un cas (obs n 10) en même temps que se développait une maladie de BASEDOW

Eczématides pigmentées

1 cas (obs. n° 12)

Résultat négatif.

Chloasma

4 cas typiques (obs. n° 13 14 15 16)

3 cas atypiques (obs. n° 17 18 19)

Résultats constamment positifs.

Vitiligo

4 cas (obs n° 20 21 22 23)  
Résultats constamment négatifs

Zona pigmenté

1 cas (obs n° 24)  
Résultat négatif

Elai oniose pigmentée

1 cas (obs n° 25)  
Résultat négatif

Grossesse et syphilides secondaires pigmentées

1 cas (obs n° 26)  
Résultat positif

Maladie de RECKLINGHAUSEN

1 cas (obs. n° 27)  
Résultat négatif

Les observations n° 28 29 et 30 quel que soit leur résultat sont sans valeur car aucun diagnostic clinique précis (même après biopsie pour l'observation n° 30) n'a pu être posé

Pigmentation diffusée avec déficience de la fonction rénale et hypogénitalisme

1 cas (obs n° 31)  
Résultat négatif

Erythrodermie maligne pigmentée

2 cas (obs n° 32 33)  
Résultats négatifs devenant positifs (obs. n° 34) au cours d'un traitement par l'A.C.T.H

Tumeurs mélaniques

6 cas (obs. n° 34 35 36 37 38 39)  
Résultats variables positif (obs. n° 34), négatifs (dans les obs. n° 35 36 39) dissociés c'est-à-dire écailles négatives et grenouilles positives (obs n° 37, 38).

---

## II - CIRRHOSES

### Cirrhoses alcooliques

Etude de 20 cirrhoses éthyliques certaines atrophiques ou hypertrophiques ascitiques ou anascitiques compensées ou décompensées.

Résultats positifs 17 cas (obs. n° 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 14 15 16 19 20)

Résultats douteux 1 cas (obs n° 13)

Résultats négatif 2 cas (obs n° 17 18). Pour 1 observation n° 18 1 examen a été pratiqué 4 jours avant la mort

### Cirrhose cardiaque

1 cas (obs. n° 21)

Résultat négatif.

### Cirrhoses pigmentaires

4 cas typiques (obs. n° 22 23 24 25)

1 cas atypique (obs. n° 26)

Résultats constamment négatifs.

### Maladie de BANTI

1 cas (obs. n° 28)

Résultat négatif

Un diagnostic difficile Maladie de HANOT ou cirrhose pigmentaire  
obs. n° 27 résultat positif.

## III - PATHOLOGIE THYROIDIENNE

### Maladie de BASEDOW

4 cas (obs n° 1 2 3 4)

Résultats constamment positifs

### Myxoedèmes

2 cas (obs. n° 5 6)

Résultat négatif (obs. n° 5). mais ce myxoedème était déjà en traitement.

Résultat positif (obs. n° 6)



## QUATRIEME PARTIE

### DISCUSSION DES RESULTATS

#### DERMATOSES

##### 1<sup>e</sup> - Mélanoses de RIEHL

Le peu de cas de mélanose de RIEHL présenté dans cette thèse confirme bien la notion classique de : "Kriegs-mélanose". Si en 1947 notre maître M. BOLGERT pouvait en rapporter 40 cas nous n'avons pu en observer nous-mêmes que 6 cas dans le courant des années 1949-1950.

Pour ces 6 cas nous retrouvons les notions habituelles à savoir la prédominance féminine le caractère négligeable du facteur professionnel le caractère probablement adjuvant des facteurs d'irritations externes (teinture, shampoings, crèmes de beauté) le rôle essentiel des causes d'ordre général agissant par voie interne. Parmi ces causes il faut retenir non pas tant, les avitaminoses C et PP (DEGOS) C et B associées à une insuffisance cortico-surrénale (L. EPEE) ni même l'insuffisance alimentaire globale qui ne s'observe plus de nos jours, mais surtout, comme le pense notre Maître BOLGERT, le facteur entérogène.

Ce facteur entérogène pourrait être déterminé, comme pendant la période de restriction par un déséquilibre alimentaire (excès de cellulose et de glucides) ou par des causes pathologiques qui peuvent s'observer à toutes les époques (entérite, colites). Il est permis de supposer que ces perturbations digestives entraînent une résorption intestinale de substances pigmentogènes et en particulier de carbures d'hydrogène et d'hydrogène sulfuré. Les pigmentations que l'on a récemment décrites au cours de la sprue confirment cette pathogénie.

Toutefois si ces troubles intestinaux semblent nécessaires à l'apparition d'une mélanose de RIEHL, ils ne sont pas suffisants sur un terrain particulier, favorable à l'éclosion de la pigmentation est indispensable.

On a incriminé le rôle de l'insuffisance surrénale ou de l'insuffisance ovarienne. Cela ne semble nullement démontré.

De même, l'hyperfonctionnement thyroïdien est discutable, et nous tenons à rappeler à ce sujet l'observation publiée par MM BOLGERT et BOUDIN relatant l'histoire d'une myxoedémateuse présentant une mélanose de RIEHL dont les poussées étaient rythmées par les poussées du myxoedème.

Par contre et c'est le but de cette thèse, le rôle hypophysaire nous semble important.

Déjà Melle ASSELIN à la demande de M. BOLGERT, avait étudié la mélanose de RIEHL sous cet angle et avait constaté la présence dans les urines de l'hormone mélanotrope dans 25 cas sur 40 cas analysés.

Les résultats obtenus dans notre travail, bien que trop peu nombreux, nous paraissent extrêmement intéressants. Toutes les mélanoses étudiées se sont montrées négatives mais le hasard nous ayant permis de surprendre deux poussées évolutives et de pratiquer la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines à ce moment, nous avons alors obtenu deux résultats positifs.

Il est bien évident que les mélanoses de RIEHL observées actuellement sont le plus souvent anciennes, stabilisées non évolutives ce qui permet d'expliquer l'absence d'élimination urinaire de l'hormone mélanotrope. Par contre, lors d'une poussée évolutive, l'hypophyse est entrée à nouveau en action et cette activité se manifeste par une décharge d'hormone mélanotrope.

Quels que soient les rapports entre le facteur déclenchant le relai hypophysaire et la réponse cutanée, l'importance du facteur hypophysaire ne nous paraît pas niable.

## 2. Dermatoses péri-buccales de BPOCQ et poikilodermie réticulée pigmentaire

Ces affections différentes cliniquement de la mélanose de RIEHL en paraissent cependant assez voisines et il est permis de supposer pour toutes des éléments pathogéniques communs.

Pourtant nous avons toujours obtenu dans ces affections des résultats négatifs en ce qui concerne la recherche de l'hormone mélanotrope, mais il convient de remarquer qu'il s'agit toujours de lésions plus ou moins anciennes sans caractère extensif.

## 3. Eczématide pigmentée, zona pigmenté, élaïodermose pigmentée, vitiligo, érythrodermie pigmentée.

Dans toutes ces affections, les résultats obtenus ont été constamment négatifs. Cela nous paraît logique car la pigmentation semble bien être ici en rapport avec une irritation pathologique strictement locale cutanée.

## 4. Chloasma

Ici, au contraire, le facteur d'ordre local semble pratiquement inexistant et le facteur endocrinien, en particulier hypophysaire, prédominant. En effet, le chloasma s'observe essentiellement pendant la grossesse, état au cours duquel se produisent d'importantes modifications endocriniennes et en particulier hypophysaires. Il est certain que les résultats constamment positifs obtenus dans les

chloasmas étudiés, constituent un argument important en faveur de la persistance anormale d'une hyperactivité hypophysaire au moins partielle

Dans les chloasmas observés en dehors de la grossesse, il est probable que des troubles endocriniens interviennent. Nos constatations apportent un argument en faveur d'un hyperpituitarisme

##### 5. Tumeur mélanique

L'interprétation des résultats est ici beaucoup plus délicate. C'est la seule affection qui nous a donné des résultats dissociés entre les grenouilles et les écailles.

Il est possible que la toxicité extrême de ces urines (toxicité entraînant la mort des grenouilles étudiées) puisse agir sur l'hypophyse et déclencher secondairement une sécrétion mélanotrope hypophysaire pigmentant la grenouille, en dehors de tout principe mélanodilatateur contenu dans l'urine injectée ; ainsi s'expliqueraient les résultats négatifs obtenus avec les écailles de cyprins.

Si ce fait est réel, il faut éliminer les résultats obtenus avec la grenouille totale.

En ne considérant que ceux donnés par l'écaille, nous avons vu que sur 6 malades étudiés, un seul était positif et les cinq autres négatifs.

Le résultat positif (obs. n°34) correspond à une tumeur mélanique de la face d'évolution rapide. Les autres observations portent sur des tumeurs cutanées existant déjà depuis de nombreuses années ou sur des métastases hépatiques tardives de tumeurs oculaires. Il nous a paru que leur évolutivité était moindre, tout en restant fatale.

Il est possible, mais cela demande confirmation, que la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines chez de tels malades puisse constituer un test pronostic, comparable à l'étude de la courbe d'élimination urinaire du Prolan A dans les cancers du testicule.

## CIRRHOSSES

### 1° - Cirrhose alcoolique

Nous avons recherché l hormone mélanotrope dans l urine des cirrhotiques car un certain nombre de considérations nous avait amené à penser qu'il était logique d en trouver. Un bref rappel du métabolisme normal des acides aminés devient nécessaire.

L origine alimentaire des acides aminés leur libération intestinale avec résorption par la veine Porte et le stockage hépatique sont des notions devenues classiques (POLONOVSKI).

Au niveau du foie, une grande partie des acides aminés est dégradée en urée, le reste passant dans la circulation générale pour se fixer sur les tissus qui en ont besoin.

Il n y a pratiquement pas d élimination urinaire d acide aminé chez le sujet sain (résorption au niveau du tube contourné après filtration glomérulaire)

Le métabolisme intermédiaire des acides aminés est plus discuté. PETERS et VAN SLYKE auxquels nous empruntons le tableau suivant ont précisé les éléments essentiels de nos connaissances actuelles sur ce sujet.



La phénylalanine se transforme par simple oxydation en tyrosine. Cette réaction est irréversible.

La tyrosine, par oxydation et désamination, donne l'acide p-hydroxyphénylpyruvique dont le catabolisme aboutit à l'acide acétylacétique puis à  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ .

Mais la tyrosine est aussi à l'origine de trois composés physiologiques très importants : la thyroxine, l'adrénaline et la mélanine.

Ainsi, se dessinent des étroites relations chimiques qui relient phénylalanine, tyrosine, mélanine.

La clinique apporte confirmation en montrant qu'un blocage au niveau des A (idiotie phénylpyruvique) ou au niveau de B (albinisme) s'accompagne d'un déficit de la pigmentation.

Madame BLASS, MM. CACHIN et DURLACH, étudiant récemment la microchromatographie sur papier des amino acides du sérum au cours des cirrhoses alcooliques, ont montré la présence fréquente d'une hyperamino acidémie globale, la constance de taches de tyrosine, la fréquence de l'apparition concomitante de phénylalanine. Ces deux éléments n'existent pas dans le chromatogramme normal tel qu'il est obtenu par la technique de BOULANGER et BISERTE.

Ces troubles humoraux sont d'apparition très précoce.

Pour expliquer cette hypertyrosinémie, DURLACH évoque les deux mécanismes suivants :

- soit hypertyrosinémie par insuffisance de fabrication de mélanine, en rapport avec les perturbations métaboliques hépatiques déterminées par l'alcool, d'où une réaction centrale hypophysaire pour forcer le barrage périphérique, hypersécrétion d'hormone mélanotrope.
- soit hypertyrosinémie relevant d'une autre cause, l'équilibre physiologique étant perturbé, l'organisme essaierait de faire baisser ce taux trop élevé de tyrosine en synthétisant au maximum la mélanine par hypersécrétion d'hormone mélanotrope.

Il nous est impossible actuellement de préciser laquelle de ces deux hypothèses répond à la réalité cependant il est probable que ce soit la seconde. En effet SEZARY avait déjà insisté, en 1921 sur le fait que dans les cirrhoses l'épiderme est généralement surchargé en mélanine mélanodermie parfois si intense qu'elle envahit les muqueuses et peut même réaliser le tableau d'une maladie d'Addison

Quel que soit le mécanisme réel, on est amené à invoquer dans les deux hypothèses une hypersécrétion de l'hormone mélanotrope hypophysaire et il était intéressant d'en vérifier l'existence dans les urines en leur appliquant notre méthode

Or sur 20 cas de cirrhose nous constatons que dans 17 observations la recherche de l'élimination urinaire de l'hormone mélanotrope est positive.

Par contre nous avons une observation avec un résultat douteux (obs. n°13), une observation constamment négative (obs. n°17). Enfin le résultat négatif de l'observation n°18 mérite d'être discuté l'examen ayant été pratiqué 4 jours avant la mort, il est tout à fait logique de concevoir, à ce moment, un effondrement complet de toutes les réactions de défense de l'organisme.

Nous désirons insister sur une dernière notion, la discrétion des perturbations des réactions chimiques classiques, même à un stade avancé de la maladie. Ce fait, est d'explication simple : il suffit en effet d'environ 1/6ème de parenchyme hépatique sain pour assurer un fonctionnement subnormal.

Or, le test mettant en évidence l'hormone mélanotrope ne faisant pas intervenir un mécanisme hépatique mais hypophysaire est décelable longtemps avant toute atteinte sévère de la glande. Ce fait, jouant à la simplicité des techniques, mériterait, à notre avis, de retenir d'avantage l'attention, non pas comme un élément décisif de diagnostic ou de pronostic, mais comme un argument supplémentaire s'ajoutant aux autres critères cliniques et para-cliniques

## 2 - Cirrhose cardiaque - cirrhose pigmentaire

Les pathogénies de ces deux affections n'ont rien de commun avec celles de la cirrhose alcoolique. Les chromatographies ne donnent pas les mêmes taches, aussi les résultats constamment négatifs observés dans le cas de cirrhose cardiaque et dans les cinq cas de cirrhoses pigmentaires prennent une grande valeur démonstrative. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par M. BOLGERT qui étudiant deux cas de cirrhoses pigmentaires par la méthode de COLLIN et DROUET les avait trouvés à la limite de la normale.

---

## PATHOLOGIE THYROIDIENNE

### 1° - Maladie de BASEDOW

La constatation de résultats positifs n'a rien de surprenant on sait en effet la fréquence des pigmentations cutanées au cours de la maladie de BASEDOW et nous rappellerons qu'un mécanisme d'hyperthyroïdie a été invoqué par certains auteurs dans la pathogénie de la mélanose de RIEHL.

D'ailleurs le premier cas de maladie de BASEDOW que nous avons été amené à examiner était une malade fortement pigmentée et c'est pour cette pigmentation et non pour son hyperthyroïdie que nous l'avons étudiée.

Ultérieurement par contrôle nous avons analysé des hyperthyroïdies non pigmentées et les résultats constamment positifs observés s'accordent avec ceux publiés par COLLIN & DROUET par BENTEJAC.

DROUET se basant sur l'hyperplasie hypophysaire après thyroïdectomie, avait déjà insisté sur les inter-relations hormonales thyro-hypophysaires.

La conception pathogénique actuelle (PERRAULT) insiste aussi sur cet hyperpituitarisme et plus précisément sur l'hyperactivité

du lobe antérieur de l'hypophyse au cours de la maladie de BASEDOW Elle rend aisément convenable l'hypersécrétion d'hormone mélanotrope car nous avons vu que celle-ci tout au moins chez l'homme serait sécrétée par le lobe antérieur

## 2. Myxoedème

Il est curieux de constater que les urines des myxoedémateux donnent des résultats positifs. Ainsi BASEDOW et myxoedème totalément opposés sur le plan thyroïdien donnent au point de vue de l'hormone mélanotrope des résultats identiques

Ce fait est parfaitement logique car l'hypophyse antérieure est dans le même état d'hyperfonctionnement au cours de la maladie de BASEDOW et au cours du myxoedème commun non hypophysaire

Il est intéressant de noter que dans l'observation n° 5 (myxoedème déjà en traitement par l'extrait thyroïdien thérapeutique mettant l'hypophyse au repos) la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est négative alors que dans l'observation n° 6 (myxoedème non encore traité) la réaction a été franchement positive

Certes le nombre de nos observations est trop modeste pour que l'on puisse conclure et d'autres recherches sont évidemment nécessaires pour étayer plus solidement cette démonstration

Il reste un dernier problème qui mériterait d'être discuté l'absence fréquente de pigmentation au cours des états pathologiques présentant une élimination urinaire d'hormone mélanotrope.

Cela revient à poser le problème du récepteur cutané, et de l'existence possible d'un excès de mélanine à l'état de chromogène incolore, mais ce problème dépasse le cadre assez restreint de ce travail et doit faire l'objet de recherches ultérieures.

---

## RESUME ET CONCLUSIONS

I Après un bref rappel des notions actuellement connues sur les mélanines nous décrivons longuement la cellule rameuse élément histologique épidermique important non seulement par son rôle pigmentaire mais aussi par ses activités amboceptrices. Au point de vue expérimental nous insistons sur le parallélisme frappant que présente cette cellule avec le mélanocyte de la grenouille et du cyprin

Les théories de la mélanogénèse sont ensuite étudiées

1 Théorie de Bruno BLOCH oxydation d'un chromogène incolore (La Dopa) par un ferment cutané - La Dopa oxydase)

Description de la Dopa-réaction de Bruno BLOCH permettant de différencier les mélanocytes des mélanophores

2 Théorie de ROPSHAW Réaction colorée de floculation entre deux colloïdes de signes contraires

une protamine électro-négative d'origine nucléaire

un sulfhydrylle électro-positif d'origine cytoplasmique.

Cette dernière théorie semble plus proche de la réalité que la précédente

La régulation physiologique de la pigmentation est ensuite envisagée

1 Influence du système nerveux, et en particulier du sympathique qui agit sur la contraction du mélanocyte L'étude de

l'innervation du mélanocyte permet d'insister sur l'existence et le rôle de la neuro-humeur intermédiaire celle-ci étant vraisemblablement voisine de l'adrénaline

2. Influence hormonale et en particulier de l'hormone mélanotrope hypophysaire qui agit sur la dilatation du mélanocyte. Les caractères propres de cette hormone sont étudiés. Le problème de son origine est discuté chez l'homme l'hormone mélanotrope provient probablement de l'anté-hypophyse et peut-être de la cellule basophile

2. Les méthodes biologiques classiques pour mettre en évidence l'hormone mélanotrope dans les urines sont décrites

I Technique de COLLIN & DROUET utilisant la grenouille entière et méthode quantitative de Mme BATAILLE permettant un dosage

II Critique de ces techniques et exposé de la méthode de SERVANTIE faisant appel à la grenouille hypophysectomisée Cette hypophysectomie entraînant la disparition des réflexes contrôlant la pigmentation donnerait des résultats plus valables

III Recherche sur l'écaille isolée Description de la technique de Melle LUXEMBOURG et de celle que nous avons utilisée

Les résultats se lisent en se rapportant à l'échelle de HOGBEN & SLOME et se précisent par l'index mélanophorique de SERVANTIE

Enfin, quelle que soit la méthode utilisée une importante notion doit être mise en évidence la constatation d'une dilatation des mélanocytes ne fait que traduire la présence dans l'urine étudiée d'un principe mélanophoro-dilatateur Il n'existe actuellement aucune preuve de l'identité entre ce principe mélanophoro-dilatateur et l'hormone mélanotrope hypophysaire. Nous montrons néanmoins qu'il existe une grande probabilité pour qu'il s'agisse d'un seul et même principe

La spécificité de la réaction est ensuite longuement développée.

Si JORES considère cette réaction comme valable et si EHRHARDT l'a vérifiée avec 1500 substances chimiques obtenant toujours des résultats négatifs STUTINSKY par contre montre que divers extraits endocriniens non hypophysaires donnent des réactions positives

Pour répondre aux critiques de STUTINSKY nous rapportons dans un premier tableau une série d'expériences relatives à l'action de divers extraits endocriniens non hypophysaires du commerce en montrant le peu d'efficacité sur le mélanocyte

Puis dans un deuxième tableau l'action des hormones intermédiaires post-hypophysaires.

Enfin dans un 3<sup>e</sup> tableau l'action des hormones anté hypophysaires.

L'intensité des réactions obtenues avec la corticostimuline et la thyrostimuline nous paraît remarquable.

Pour expliquer ces résultats nous tenons à faire remarquer que ces produits ne sont que des extraits plus ou moins purifiés de l'anté hypophyse et non des corps chimiquement définis. Ils comportent donc forcément d'autres principes glandulaires. L'intensité des réactions qu'ils déterminent correspond vraisemblablement à la présence d'hormone mélanotrope ce qui cadre bien avec l'hypothèse de l'origine anté-hypophysaire de cette hormone.

L'étude de la spécificité est terminée par la description des résultats obtenus dans l'étude de 47 sujets sains ou pathologiques (Diabète tuberculoses abcès du poumon cholecystites cardiaques kyste de l'ovaire, maladie de Hodgkin ulcères de l'estomac)

Les résultats obtenus constamment négatifs confirment ceux de COLLIN & DROUET, BENTEJAC, BONNAL.

III - Nous présentons alors les observations complètes et les résultats de l'étude de 39 cas de dermatoses pigmentées (mélanoses de RIEHL chloasmas tumeurs mélaniques) de 26 cas de cirrhoses (alcooliques cardiaque pigmentaires) et de 6 cas de pathologie thyroïdienne (maladies de BASEDOW, myxoedèmes)

#### IV · Les résultats obtenus sont discutés

##### 1° · Dermatoses

###### a/ · Mélanoses de RIEHL

Seules les mélanoses de RIEHL en poussée évolutive donnent des résultats positifs. Lorsque la poussée est stabilisée, la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines devient négative

Ces résultats concordent avec les données pathogéniques évoquées par M. BOLGERT : prépondérance du facteur entérogène avec résorption de substances pigmentogènes (hydrogène sulfuré, carbure d'hydrogène) ces substances ayant une action pigmentogène directe cutanée mais aussi une action indirecte par l'intermédiaire de l'hypophyse (décharge d'hormone mélanotrope retrouvée dans les urines au moment de la poussée).

###### b/ - Chloasma

Les résultats constamment positifs constatés dans l'étude de 7 cas de chloasma confirment une notion clinique évidente.

L'importance de la participation hypophysaire dans cette affection.

###### c/ - Tumeurs mélaniques

L'interprétation des résultats est ici beaucoup plus délicate. Une réaction positive nous a semblé correspondre à une forme particulièrement maligne

Les tumeurs mélaniques présentant des réactions négatives, nous ont paru d'évolutivité moindre, tout en restant de pronostic fatal.

Aussi, soulevons-nous l'hypothèse suivante : la recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines constituerait peut-être un test pronostic, comparable à l'étude de la courbe d'élimination urinaire du Prolan A dans les cancers du testicule.

##### 2 · Cirrhoses alcooliques

L'étude du métabolisme des acides aminés montre les étroites relations chimiques qui relient la phénylalanine la tyrosine à la mélanine. Or, au cours des cirrhoses alcooliques, on observe une

hypertyrosinémie constante (Melle BLASS CACHIN DURLACH). On peut alors soulever l'hypothèse suivante (DURLACH). L'organisme réagirait contre cette hypertyrosinémie en synthétisant au maximum la mélanine par une hypersécrétion d'hormone mélanotrope hypophysaire.

SEZARY avait d'ailleurs déjà remarqué en 1921 que l'épiderme des cirrhotiques est généralement surchargé en mélanine.

Pour vérifier ce fait nous avons étudié les urines de 20 cirrroses alcooliques et il nous paraît intéressant de noter que dans 17 cas la réaction s'est montrée nettement positive.

### 3. Pathologie thyroïdienne

Dans la conception moderne de la pathogénie de la maladie de BASEDOW (PERRAULT) on insiste sur l'hyperpituitarisme et plus particulièrement sur l'hyperactivité du lobe antérieur.

Cette hyperpituitarisme antérieur rend aisément concevable l'hypersécrétion d'hormone mélanotrope et l'on sait d'ailleurs la fréquence des pigmentations au cours de la maladie de BASEDOW.

De même dans le myxoedème commun non hypophysaire l'hypophyse luttant contre le barrage périphérique est aussi en état d'hyperactivité et les réactions positives observées nous paraissent logiques.

Quels que soient les résultats obtenus et la valeur des données pathogéniques qui en découlent nous désirons au terme de cette étude, mettre l'accent sur un point essentiel.

La recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines est une technique d'investigation biologique digne d'être retenue par le clinicien. L'étude sur l'écaille isolée du cyprin est une méthode facile, si l'on utilise la technique que nous avons décrite c'est une méthode logique éliminant toutes les influences nerveuses ou endocriniennes parasites c'est enfin une méthode quasi-spécifique ainsi que le prouve l'étude systématique à laquelle nous l'avons soumise.

---



Vu le Président de Thèse

Professeur H GOUGEROT

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur L BINET

Vu et permis d'imprimer

Lé Recteur de l'Académie de Paris

J SARRAILH



## B I B L I O G R A P H I E

---

BARRY - Trouble de la pigmentation d'origine hypophysaire. Thèse Paris 1938.

Mlle BEAUVALLET - Excitabilité des cellules pigmentaires des écailles de poissons. Thèse doctorat es sciences naturelles. Paris 1935.

BENTEJAC - Le test des mélanophores chez la grenouille. Thèse Bordeaux 1938.

BERTRAND - Ann. Inst. Pasteur. 1907. T. 21. p.833

Mlle BESSON - Thèse doctorat sciences Nancy - 1944.

BINET, VERNE, LUXEMBOURG - C.R. Soc. Biologie 1934. T. 116. p. 1241.

Mlle BLASS, CACHIN, DURLACH - Soc. Méd. des Hôp. de Paris 1950. p. 1253.

BOLGERT - Mélanose de RIEHL. Soc. Méd. des Hôp. de Paris. 1946. n° 13-14. p.232.

BOLGERT et Mlle MANDEL - Dosage des hormones mélanotropes et thyroïdiques dans la mélanose de RIEHL. Bull. Soc. Derm. et Syph. Mars 1946. p. 134.

BOLGERT - Mélanose de RIEHL. Gazette Méd. de France  
Oct. 1957.

BOLGERT - Mélanose faciale. Synthèse sémiologique  
et thérapeutique. Mars-Avril 1949.

BONNAL - Hypothèse et pigmentation. Thèse Bordeaux  
1946.

BOULANGER et BISERTE - Bull. Sov. Chim. Biol. 1949  
T. 31. p. 696.

CAHANE - Recherche sur l'action mélanophorique dans  
les tissus et les hormones. Sem. des Hôp.  
15/11/1936.

COLLIN - L'hypophyse . 1937.

COLLIN - Origine des hormones post-hypophysaires .  
C.R. Soc. Biologie 1933. T.112.

CALLIAUX - Note sur le pH dermo-épidermique dans  
la mélanogénèse. Ann. Derm. et Syph. 1951.  
T. 78 . n°1. p. 42.

COLLIN - C.R. Soc. Biologie - 1936. T.122. p.669.

COLLIN & DROUET - Lobe antérieur et réaction des  
mélanophores. C.R. Soc. Biologie . 1932.  
T. 110 . P.1151.

COLLIN & DROUET - Bull. Ac. Méd. 1933 . T.109. p.79

COLLIN & DROUET - C.R. Soc. Biologie 1933. P. 1275.

DEJUST - Pigments mélaniques. Bull. Soc. Chim. Biol.  
1927. T. 9. P.1180.

DESAUX - Traitement des dermatoses communes. Mas-  
son 1948.

DESAUX, YVRARD, Meïlle ASSELIN - Recherche du principe mélanodilatateur au cours de quelques hyperchromies. Ann. Derm. et Syph. 1945. p. 328.

DREYFUS - Hormones et pigmentation. Thèse Paris 1937

DROUET et FLORENTIN - C.R. Soc. Biol. 1933. P. 1218.

EHRHARDT - Klin. Und Exp. Untersuchungen Arch. f. Gynöek. 1932. p. 148.

GILBERT et LEREBOULER - Les mélanodermies d'origine biliaire. Soc. Méd. Hop. Paris 2/5/1902.

DE GRACIANSKY - Recherches biochimiques sur la mélanose de RIEHL. Ann. Derm. et Syph. 1945. P. 125.

HOGBEN et WINTON - The pigimentary affecter system reaction melan 1922.

HOGBEN et WINTON - Studies of the pituitary : the melanophore-stimulant in post-lobe extracts. Biochimie journal 1922 ; p. 619.

HOGBEN et WINTON - Proc. Roy. Soc. Londres  
1921 ; T.33 ; p328  
1922 ; T.34 ; p351  
1923 ; T.35 ; p. 15

HOUSSAY et UNGAR - C.R. Soc. Biol. 1924. T.91. p. 318

JORES et GLOGNER - Zeits. Für. exp. Med. 1933 ; T.91. p. 91.

JOULIA, LEBOULLAND, SERVANTIE - Troubles hypophysaires dans la mélanose de RIEHL. Bull. Soc. Derm. & Syph. n° 2 Mars-avril 1949 p. 173.

JORES et Coll. - Klin. Wech.

1932 ; p.2116

1933 ; p.1989

1936 ; p.1433

1938 ; p. 689

LANDGREBE & WARING - Bull. of the Assoc. for Study  
int. secrétions février 1941 ; T.28 ; n° 2  
p. 31.

KAMM - J. Amer. Chemistry society 1928. T.50. p.573

LANGERON - Précis d'endocrinologie

LATARGET - Physiologie du pigment mélanique de l'homme.  
Biologie médicale ; fév. 1938. Vol. 28 ;  
n° 282.

L'EPÉE - Mélanose de RIEHL. Thèse Bordeaux 1946.

LIGNAC - Strahlen therapie. 1929.

LOEPER, OLLIVIER, TONNET - Le soufre dans les mélanodermies. C.R.soc. Biol. 1925. T. 93,  
p.95.

Meïlle LUXEMBOURG - Thèse Paris 1938 ; Hormone mélanotrope de grossesse.

MARTIN, MILHAUD, COURVOISIER (Genève) - Sem. Hop  
Paris. 25/12/1950.

MASSON - Traité de pathologie médicale . T.27.

MEIROWSKI - Franck. Zeit. F. Path. 1909.

MUSSO - FOURNIER et Coll. - Action de l'hormone  
mélanotrope dans la rétinite pigmentaire.  
Bull. Ac. Méd. 1949. T. 133. p.103.

V

MUSSO-FOURNIER et Coll. - Action de l'hormone mélanotrope dans l'albinisme - Bull. Ac. Méd. 1949. T.133 ; p. 443.

MUSSO-FOURNIER et coll. - Action de l'hormone mélanotrope dans la rétinite diabétique. Bull. Ac. Méd. 1949. T.133. p.485.

PECK - ARCH. Of Dermatology and syphilis. Juin 1930. Avril 1931.

POLONOVSKY - Biochimie médicale . Masson 1948. 4ème édition.

POZZI - Thèse Lyon 1934.

PRAT - Le test d'ARON - Thèse Paris 1937.

PUCCIONI, SIROTICH - Sulla specificità della recisione melanoipofisaria nella rana. Riv. Ital. Ginecol. 1933 ; T.14 ; p.578.

RAJSMAN - Mélanodermie au cours des hépatites - Thèse Paris 1947.

RICHET, MARANON, RYNER - Pathologie de l'hypophyse Baillière 1948.

ROPSHAW - Amer. Journal of physiology 1933, T.103 ; p. 535.

ROUSSY & MOSSINGER - Sur le lobe intermédiaire. C.R. Soc. Biologie 1934. T. 115. P. 949

ROUSSY & MOSSINGER - La neurocrinie pigmentaire C.R. Soc. Biologie 1935. T. 119.

ROUSSY & MOSSINGER - Neurocrinie . Presse Med. n° 66 - 18-10-37 p. 1187.

- SERVANTIE & Coll. - Technique d'hypophysectomie.  
C.R. Soc. Biologie 1947. p. 81 et Presse  
Médicale 1949.
- SEZARY - Les mélanodermies d'origine endocrinienne.  
Journal Méd. Français. Novembre 1921.
- SEZARY - Sympathique et pigmentation cutanée. Le Pro-  
grès Médical - 1923.
- SNYDER - Amer. Journ. of Anat. 1929. T. 151. p.399.
- STUTINSKY - Contribution à la physiologie hypophysaire  
des batraciens. Thèse Nancy 1939.
- TUSQUES - Recherches histologiques sur le sympathique  
terminal. L'innervation des mélanocytes.  
Thèse doctorat ès Sciences Marseille 1943.
- VERNE - Pigmentation des crustacés. Thèse doctorat  
ès sciences Paris 1921.
- VERNE - Les pigments de l'organisme animal (DOIN)
- VERNE - Hypophyse et pigmentation - 1937.
- VERNE & VILTER - C.R. Soc. Biologie 1935. p. 1312.
- VILTER - C.R. Soc. Biologie  
1933 - T. 112 p. 1086 et p. 1482  
1936 - T. 123 p. 1137
- VILTER - Bull. Soc. Derm. et Syph. 1935.
- VILTER - Ann. Thér. Biol. 1935. n° 3. p. 522
- VILTER - Recherche sur le déterminisme physiologique  
du dessin mélanique de l'axelotl. Strasbourg  
1938.

## TABLE DES MATIERES

|                                                                         | Page |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| INTRODUCTION.....                                                       | 1    |
| <br><u>PREMIERE PARTIE</u>                                              |      |
| Notions générales sur la pigmentation.....                              | 3    |
| 1 - Les mélanines.....                                                  | 3    |
| 2 - Localisation cutanée de la mélanine chez<br>l'homme.....            | 5    |
| 3 - La mélanogénèse.....                                                | 7    |
| 4 - Régulation physiologique de la pigmentation...                      | 11   |
| <br><u>DEUXIEME PARTIE</u>                                              |      |
| Recherches biologiques dans les urines de l'hormone<br>mélanotrope..... | 19   |
| 1 - Les méthodes.....                                                   | 19   |
| 2 - La spécificité.....                                                 | 25   |
| - Tableau analytique des cas négatifs.....                              | 30   |
| - Tableau analytique des cas de grossesses.....                         | 31   |
| <br><u>TROISIEME PARTIE</u>                                             |      |
| Application en clinique.....                                            | 33   |
| 1 - Observations dermatologiques.....                                   | 33   |

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| 2 ~ Observations de cirrhoses.....               | 51 |
| 3 ~ Observations de pathologie thyroïdienne..... | 65 |
| ~ Résumé des observations.....                   | 67 |

#### QUATRIEME PARTIE

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| Discussion des résultats.....    | 71 |
| 1 ~ Dermatoses.....              | 71 |
| 2 ~ Cirrhoses.....               | 75 |
| 3 ~ Pathologie thyroïdienne..... | 79 |
| RESUME et CONCLUSIONS.....       | 81 |
| BIBLIOGRAPHIE.....               | I  |

#### TABLE DES MATIERES